Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Würzburg

Direktor Professor Dr. med. W. Kley

DAS MIKROPHONPOTENTIAL DER MEERSCHWEINCHENCOCHLEA BEI PERFUSION MIT VIBRAMYCIN^{R}—DOTIERTER RINGERLÖSUNG

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Werner Feuerer
aus Burglengenfeld

Würzburg, den 22. Juni 1981

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Würzburg

Direktor Professor Dr. med. W. Kley

DAS MIKROPHONPOTENTIAL DER MEERSCHWEINCHENCOCHLEA BEI PERFUSION MIT VIBRAMYCIN^{R}—DOTIERTER RINGERLÖSUNG

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Werner Feuerer
aus Burglengenfeld

Würzburg, den 22. Juni 1981

Referent:	Prof. Dr. W. Kley
Korreferent:	Prof. Dr. I. Herrmann
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN LIEBEN ELTERN UND MEINER LIEBEN FRAU

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Vibramycin^{R}	2
a)	Chemie	3
b)	Stabilität	5
c)	Pharmakodynamik	6
d)	Bakteriologie	8
e)	Toxizität	11
f)	Klinische Erfahrungen	13
III.	Versuchsanordnung der eigenen Experimente	16
a)	Versuchstiere	16
b)	Zusammensetzung der Perfusionslösung	16
c)	Präparation der Versuchstiere	18
d)	Erwärmung der Perfusionslösung auf 37^{o}C	21
e)	Einstellen der Perfusionsgeschwindigkeit und des intracochleären Druckes	21
f)	Elektronischer Teil der Versuchsanordnung	22
IV.	Verrechnung der Versuchsergebnisse	28
a)	Digitalisieren	28
b)	Datenreduktion mittels des Programmes "Clear"	28
c)	Berechnung der Parameter	29
V.	Ergebnisse	30
VI.	Diskussion der Ergebnisse	81
VII.	Zusammenfassung	83
VIII.	Literaturverzeichnis	84

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0023

I. Einleitung

Nachdem die intracochleare Applikation einer 52 millimolaren Lösung von Reverin^{R} einen deutlichen Abfall des Cochleamikrophonpotentials zur Folge hat (66), wobei sich keine Anhaltspunkte dafür finden, daß dieser Effekt osmotischer Natur sei, ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, ob auch das verbreitet angewendete Vibramycin^{R} (Doxycyclin) zu einer ähnlich spezifischen Depression der Innenohrleistung führen kann und ab welcher Konzentration diese zu beobachten ist.

Das durch abgestufte Beschallung in der Cochlea erzeugte Cochleamikrophonpotential ist ein sensibler Indikator für die Leistungsfähigkeit des Innenohres. Es eignet sich zur Untersuchung pharmakologischer Schädigung des Cortiorgans.

Obgleich das Cochleamikrophonpotential bereits 1930 von Wever und Bray entdeckt wurde (100), hat man erst seit etwa 15 Jahren von dieser seiner Indikatoreigenschaft Gebrauch gemacht. Die zu seiner Messung benötigten Methoden der Präparation des Innenohres von Meerschweinchen wurden von Rauch im Zusammenhang mit ausgedehnten biochemischen Studien auch bereits 1955 beschrieben (76). Möglichkeiten der Einführung von Elektroden zum Zwecke der Ableitung des Cochleamikrophonpotentials und der Perfusion mit entsprechend dotierter Ringerlösung wurden später in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Würzburg zur Untersuchung von Pharmakaschäden der Cochlea entwickelt.

Darüberhinaus bietet sich das Innenohr mit seinem hochdifferenzierten Stoffwechsel generell als Testobjekt für Pharmakanebenwirkung an, weil es erlaubt, durch Perfusion der Perilymphräume via Basilarmembran und Cortitunnel an die Haarzellen relativ definierte Konzentrationen heranzubringen. Selbst die Stria ist nach Untersuchungen von Thalmann et alii (97, 53) auf diesem Weg zu erreichen.

Änderungen des Potentials oder des Widerstandes von Membranen schlagen sich unmittelbar im meßbaren Cochleamikrophonpotential nieder.

Zwar beeinflussen nicht nur Eingriffe in den Stoffwechsel und biochemische Veränderungen der Membranen das Cochleamikrophonpotential, sondern auch, wie aus Untersuchungen von Jung (44,45) hervorgeht, hydrostatischer Druck, pH und Osmolarität. Jedoch können diese Effekte relativ konstant gehalten werden, so daß es möglich ist, zu separierbaren Informationen über die biochemischen Störungen zu kommen.

Die Untersuchungen von Noisser (66), Elser (28), Machold (60), Kadelbach (49), Jung (46), Oberkötter R. (68) und Oberkötter E. (67) haben gezeigt, daß diese Potentialmessung bei Cochleaperfusion zur routinemäßigen Kontrolle der Toxizität von Pharmaka eingesetzt werden kann.

Vibramycin^{R} (Doxycyclin) wird zur Behandlung von Infektionen verbreitet angewandt. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkungsspektrum machen diese Substanz auch für die Therapie im HNO-Bereich interessant. Breuninger, Giebel und Haug (15) wiesen tympanal appliziertes Tetracyclin im Innenohr des Meerschweinchens nach. Leezenberg, Wesseling und Kroon fanden in einer retrospektiven Studie eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit Tumoren im Bereich von Nasopharynx und Larynx bei Gabe von Doxycyclin zusätzlich zur konventionellen Therapie (Operation, Bestrahlung) (54).

II. Vibramycin^{R}

Vibramycin^{R} ist ein halbsynthetisches Breitspektrum-Antibiotikum. Es wurde mehrstufig aus Oxytetracyclin entwickelt und 1962 von Schach von Wittenau und Mitarbeitern zuerst beschrieben (81). Chemische Struktur und grundsätzliches antibakterielles Spektrum sind tetracyclinspezifisch, dennoch weist die Substanz einige Besonderheiten auf, die im folgenden näher erläutert sind (103):

a) Chemie

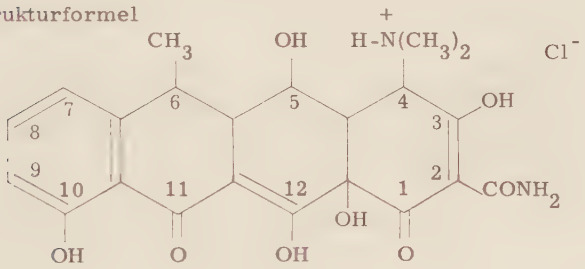
Vibramycin^{R} = Doxycyclinhydrochlorid

α - 6 - Desoxy - 5 - Hydroxytetracyclin - Hydrochlorid

Es ist eine hellgelbe, kristalline Substanz.

Molekulargewicht 531, Summenformel $C_{22}H_{25}O_8N_2Cl$

Strukturformel



Die Ionisationskonstante beträgt: pKa' = 2.09 $\pm$ 0,09 (16).

Die Wasserlöslichkeit ist abhängig vom pH und vorhandenen Salzen mit einem Maximum von 50 mg/ml bei pH 2,16. Durch Zugabe von Natriumnitrat wird die Löslichkeit gesteigert, Chloridionen verringern die Löslichkeit (13).

Einige pharmakologische Eigenschaften lassen sich durch die relativ hohe Lipophilie von Doxycyclin erklären. Diese ergibt sich aus dem Verteilungsquotienten zwischen Chloroform und Wasser. Der Quotient beträgt für Doxycyclin bei pH 7,4 : 0,48 (82).

Doxycyclin zeigt eine hohe Komplexbildungstendenz gegenüber Metallionen, insbesondere Calcium, wie folgende Gegenüberstellung nach Jochsberger (43) und Schach von Wittenau (80) zeigt:

Jochsberger untersuchte die Komplexbildungskonstanten von Tetracyclin, Demeclocyclin und Minocyclin mit AL^{3+}, Fe^{2+} und Fe^{3+}.

Schach von Wittenau bestimmte die Bindungskapazität von Tetracyclin, Demeclocyclin und Doxycyclin zu Calcium.

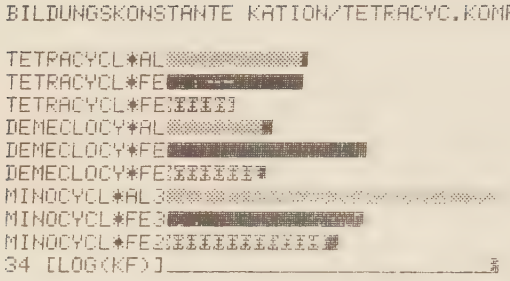


Abb. 1 (T. Jochsberger, A. Cutie, J. Mills, 43)

Logarithmus der Bildungskonstanten von Tetracyclin und einigen Varianten mit Al^{3+} Fe^{2+} und Fe^{3+}, wobei die vollgezeichneten Balken Fe^{3+} die Sonderzeichen Fe^{2+} kennzeichnen.

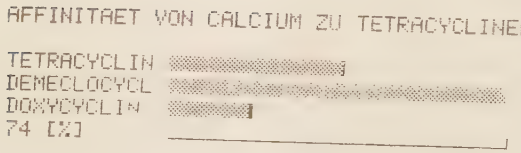


Abb. 2 (Schach von Wittenau, 80)

b) Stabilität

Folgende Tabelle zeigt die prozentuale Inaktivierung von 4 klassischen Tetracyclinen in wäßriger Lösung im pH-Bereich von 7 - 8 bei 37°C.

Tetracyclin	Inaktivierung in % bei 37°C pH 7	pH 8	Reaktionszeit h
Tetracyclin	2	36	10
	42	82	24
Oxytetracyclin	34	25	10
	66	75	24
Chlortetracyclin	65	92	10
	95	99-100	24
Demethylchlortetrac.	0-2	5	10
	5	10	24

(A.M. Walter und L. Heilmeyer, Antibiotikafibel. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975, S. 322)

Doxycyclin ist in sauren Lösungen stabiler als Tetracyclin, Oxytetracyclin und Methacyclin (103). Alkalische Lösungen werden - wie bei anderen Tetracyclinen - durch komplexbildende Metallionen stabilisiert. Im menschlichen Serum ist Doxycyclin sehr stabil. Selbst bei Aufbewahrung solcher Proben bei Zimmertemperatur fanden Winkler und Weih nach 4 Wochen keinen Aktivitätsverlust (103).
Demgegenüber beträgt der Aktivitätsverlust in Humanserum bei Cephaloridin bei Zimmertemperatur innerhalb von 5 Tagen mehr als 90 %, bei 4°C nach 12 Tagen 40 %.

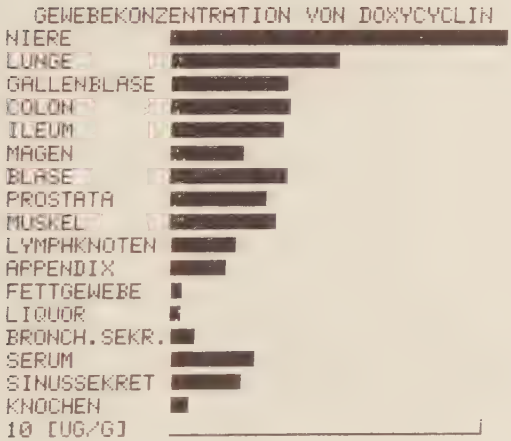
Cephalotin wird in Humanserum in 48 Stunden bei 20°C um 65 %, bei 4°C in 24 Stunden um 10 % inaktiviert (99). Im Pferdeserum kann ohne signifikanten Aktivitätsverlust bei 4°C Cephamandol, Cephazolin und Cephalexin nur 3 - 4 Tage, Cephalotin, Cephaloridin und Cephaloglycin nur einen Tag aufbewahrt werden (22).

c) Pharmakodynamik

Doxycyclin wird oral gut resorbiert. Fabre (32) fand eine Resorptionsquote bei oraler Gabe von mindestens 98 %. Dimmling und Vanderbeke fanden Werte zwischen 73 und 77 % (23). Behindert kann die Resorption werden durch gleichzeitige Einnahme von Antacida, möglicherweise durch Komplexbildung (93). Wegen der Komplexbildungstendenz von Doxycyclin mit Metallionen sollte Eisensulfat nur im zeitlichen Abstand gegeben werden (37).

Durch Milch kann die Resorption von Doxycyclin wegen seiner lipophilen Eigenschaften beeinträchtigt werden (9). Barza et alii (9) untersuchten die Beziehung zwischen Lipophilie und pharmakologischen Eigenschaften bei Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin und Oxytetracyclin bei Hunden. Sie fanden eine direkte Korrelation der Lipidlöslichkeit mit dem biliären Konzentrationsgradienten (Spiegel in der Galle/Spiegel der freien Droge im Serum), und eine umgekehrte Korrelation mit der mittleren Konzentration im arteriellen Plasma und mit der renalen Aufnahme und Ausscheidung.

Die Eiweißbindung von Doxycyclin beträgt nach Schach von Wittenau und Yeary (83) 82 %. Fabre fand bei niedrigeren Antibiotikumkonzentrationen Werte zwischen 25 und 31 % (32). Durch höhere Antibiotikakonzentration ergibt sich ein Anstieg der Eiweißbindung. Wie die folgende Tabelle zeigt, besitzt Doxycyclin hohe Gewebegängigkeit.



In der Waagrechten ist die Konzentration in µg/g aufgetragen; zum Vergleich ist die Konzentration 10 µg/g aufgezeichnet.

Abb. 3 (P. Blanchard, M. Rudhart und J. Fabre (11))

Dosierung: Initial 200 mg, nach 24 Stunden 100 mg, Biopsie 4 - 10 Stunden nach der letzten Gabe.

im Liquor: Hugo Andersson, Kjell Alestig (2), Dosierung: Initial 200 mg, mehrere Tage 100 mg.

im Bronchialsekret: A. Marschang, P.B. Diezel, G. Klein (62), Dosierung: Initial 200 mg, 3 Tage lang 100 mg. C.M. Eneroth, C. Lindberg, B. Wretlind (29).

Dosierung: Initial 200 mg, dann täglich 100 mg, Probeentnahme am 3. oder 4. Tag 2 - 3 Stunden nach der letzten Antibiotikagabe.

im Knochen: Kathrine Dornbusch (25)
Dosierung: Einmalig 200 mg, Operation 2 - 6 Stunden später.)

L. Salminen (32) fand im Glaskörper des Auges ähnliche Konzentrationen von Doxycyclin wie im Liquor.

Karl-Erik Andersson et alii (1) fanden zwischen Ductus thoracicus und Serum nach einmaliger i.v. Gabe von 200 mg Doxycyclin ein Konzentrationsverhältnis von 0,75 und zwischen Peritonealflüssigkeit und Serum ein Konzentrationsverhältnis von 0,78.

Auch andere Autoren bestätigen übereinstimmend die gute Gewebegängigkeit von Doxycyclin (21, 73, 36, 58, 3, 30, 55).

Doxycyclin wird innerhalb von 3 Tagen auf 3 verschiedenen Wegen fast vollständig aus dem Organismus eliminiert: 4/10 über den Urin, 1/20 im Stuhl, der Rest wird im Organismus und im Stuhl in biologisch inaktive Derivate umgewandelt (23).

Die Angaben über die Serumeliminationshalbwertszeiten schwanken. Dimmling und Vanderbeke errechneten für Doxycyclin Werte von $12,8 \pm 5,3$ bis $14,1 \pm 4,9$ Stunden (32). Fabre (32) fand zwischen der 11. und 35. Stunde eine Serumeliminationshalbwertszeit von 22,2 Stunden.

d) Bakteriologie

Doxycyclin wirkt bakteriostatisch (99). Es penetriert durch energieabhängigen Transport durch die Zellwand empfindlicher Keime und wird an Ribosomen und m-RNS gebunden (17, 35, 6). Wichtig ist die Bindung an die 30s Ribosomenuntereinheit. Durch Blockierung der Bindung von Aminoacyl-t-RNS an den m-RNS-Ribosomenkomplex wird die Proteinsynthese verhindert.

Die Resistenz wird durch Plasmide übertragen (17). Sie äußert sich durch Unterdrückung des aktiven Transports des Antibiotikums durch die Zellmembran, also durch Verminderung des Influx (104). Die Resistenzentwicklung erfolgt nach dem multiple-step-Typ. In den ersten 4 Passagen geht sie langsam, dann immer schneller (99). Wie die folgende Tabelle von J. Müller (63) und Untersuchungen anderer Autoren (75, 38, 8, 77) zeigen, gleicht das Wirkungsspektrum von Doxycyclin etwa dem der anderen Tetracycline, umfaßt also die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien. Es ergibt sich aber eine höhere Empfindlichkeit von Staphylococcus aureus, Enterococcen, Escherichia coli und Coliforme, und Aerobacter. Proteusbakterien sind weitgehend resistent.

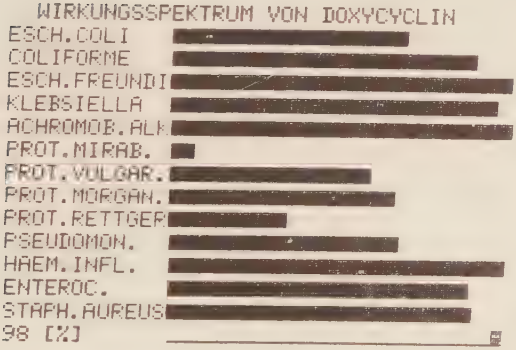


Abb. 4 (J. Müller, 63, Keime aus dem Respirationstrakt bzw. aus dem Gesamtkollektiv der geprüften Keimgruppen)
In der Waagrechten ist dieEmpfindlichkeit der Keime in % aufgetragen.

Auf die Keime der Spülflüssigkeit der Kieferhöhle fand Cikrit eine dem Gentamycin vergleichbare hohe Wirksamkeit von Doxycyclin (18).

Folgende Tabelle von Eneroth, Lindberg und Wretlind zeigt eine Gegenüberstellung der gemessenen minimalen Hemmkonzentration und der in den Sinussekreten gefundenen Antibiotikakonzentration (29), letztere schraffiert darstellt.

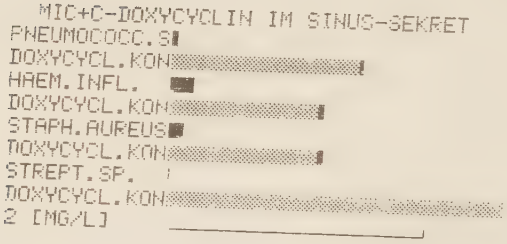


Abb. 5 (C.M. Eneroth, C. Lindberg, B.Wretlind)

Auch das Keimspektrum bei Otitis media chronica zeigt, daß selbst hier noch partiell eine Wirkung von Doxycyclin zu erwarten ist. In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeit der in Mittelohrabstrichen gefundenen Keime.

In der Waagrechten ist die Docycyclinkonzentration und die minimale Hemmkonzentration für den entsprechenden Keim aufgetragen.

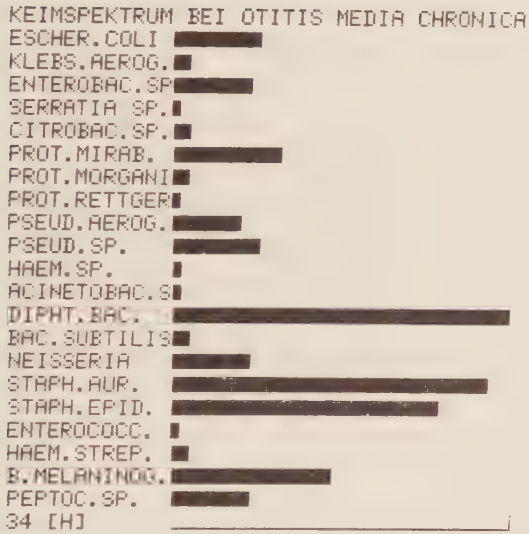


Abb. 6 H = Häufigkeit

(P. Karma, L. Jokipii, K. Ojala und A.M.M. Jokipii, 50)
In der Waagrechten ist die Häufigkeit der gefundenen Keime aufgetragen.

e) Toxizität

Die LD_{50} beträgt bei der Maus bei oraler Gabe 1650 mg/kg, bei intravenöser Verabreichung 244 mg/kg, wobei die Todesursache unbekannt ist (103).

Tauberger et alii fanden bei 16 mg/kg Doxycyclin bei Meerschweinchen einen leichten Anstieg des Blutdruckes und eine Verlängerung des P-Q-Intervalls im EKG. Diese Veränderungen waren vorübergehend und reversibel. Eine Dosiserhöhung auf 24 und 32 mg/kg

führte nicht zu einer Verstärkung des Effektes. Das echt pathologische P-Q-Intervall von 160 msec wurde in keinem der mit Doxycyclin behandelten Fälle erreicht (96).

Tetracyclin-induzierte Leberschäden sind berichtet worden (91,102), besonders bei Frauen prae und post partum mit Niereninsuffizienz und hoher Dosierung. Bei der Prüfung von Doxycyclin fanden Winkler und Weih beim Hund bei einer Dosierung von 100 mg/kg (etwa 25-fache therapeutische Dosis) einen Anstieg der alkalischen Phosphatase und der SGPT, eine verlängerte Bromsulfthalein-Retention und eine geringe Proliferation der kleinen Gallengänge (103). Diese Reaktionen wurden nur beim Hund und nicht bei anderen Tieren beobachtet. Sie erwiesen sich nach Absetzen des Medikamentes als reversibel. Humanpharmakologische Untersuchungen von Schoog et alii (89, 90) ergaben keine Hinweise für Lebertoxizität von Doxycyclin beim Menschen.

Orr et alii (69) berichteten von einem Fall von reversiblem akuten Nierenversagen unterTherapie mit Doxycyclin bei vorbestehender chronischer Nierenschädigung. Es wird angenommen, daß in diesem Fall eine Beeinträchtigung des nichtrenalen Abbauweges von Doxycyclin kombiniert mit vorbestehender Niereninsuffizienz zu nephrotoxischen Spiegeln geführt hat.

Nach Untersuchungen von Fabre (31) kumuliert Doxycyclin auch bei renaler Insuffizienz nicht. Deshalb wird es von anderen Autoren als das sicherste Tetracyclin bei Niereninsuffizienz angesehen (57, 4, 92).

Bei der Therapie mit Tetracyclinen und auch Doxycyclin wurden in einzelnen Fällen Oesophagusulcera beobachtet (20, 61).

Orale Einnahme von Doxycyclin in der empfohlenen Dosis führt nicht zu einer Veränderung der Darmflora, erst bei einer Erhöhung der Dosis auf 400 mg konnte ein Einfluß nachgewiesen werden (39).

Allergische Reaktionen auf Vibramycin^{R} sind selten, der Prozentsatz liegt bei etwa 0,2 % (33). Einzelne Fälle von anaphylactoiden Reaktionen auf Tetracycline wurden berichtet (40, 7, 72).
In seltenen Fällen kommt es bei Gabe von Tetracyclinen und auch Doxycyclin zu Hautausschlägen (103, 95).
Im Thymus von Kaninchen wurden Veränderungen gefunden, die auf einen An tigen-Effekt von Tetracyclin hindeuten (22).
Doxycyclin lagert sich wie die anderen Tetracycline in Knochen, Zähnen und in der Schilddrüse ein und führt dort zur klassischen Gelbfärbung. In den Knochen findet die Bindung von Tetracyclinen in Neubildungszonen statt, angeblich in Form von Calcium-Tetracyclin-Orthophosphat.
Eine Untersuchung bei Frühgeborenen zeigte eine durch Tetracyclin bewirkte Inhibition des Knochenwachstums bis zu 40 %, gemessen an der Fibula (19). Bei kurzdauernder Gabe des Medikamentes sind diese Erscheinungen reversibel. Die Sättigung des Knochengewebes mit Tetracyclinen bei konstanter Dosierung tritt schnell ein und ist unabhängig von der Dauer der Behandlung: die aus den Knochen isolierten Mengen von Methacyclin sind nach einer einzigen Einnahme die gleichen wie am 30. Tag der Behandlung (5).
Die Gelbfärbung von wachsenden Zähnen und die Inhibition des Knochenwachstums sind Gründe, Tetracycline während der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Kindern unter 6 - 7 Jahren nicht zu verordnen.

f) Klinische Erfahrungen

Aufgrund günstiger pharmakologischer Eigenschaften, guter Verträglichkeit, der nahezu vollständigen Resorption bei oraler Gabe, geringer Toxizität und guter antibiotischer Wirksamkeit fand Doxycyclin große Verbreitung in der Behandlung und Prophylaxe von bakteriellen Entzündungen.
Bodner und Schenach (12) berichten über Behandlungserfolge bei ver-

schiedenen Infektionen in der Chirurgie. Wegen seiner guten Anreicherung im Lungengewebe und im Bronchialsekret ergibt sich eine hohe Wirksamkeit bei Entzündungen der Luftwege (62, 78). Die lipophilen Eigenschaften führen zu guter Gallengängigkeit und Anreicherung in der Gallenflüssigkeit, so daß sich Doxycyclin bei Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege anbietet (11,30).

In der Venerologie fanden Schaller und Kulenkamp (84) eine hohe Heilungsquote bei der Einzeitbehandlung der Gonorrhoe.

Untersuchungen über Interaktionen mit anderen Medikamenten haben bei Patienten, die über 10 Tage Phenobarbital erhalten haben, eine Reduktion der Halbwertszeit von Doxycyclin von 15,3 Stunden auf 11,1 Stunden ergeben. Langzeit-Barbiturat-Therapie führt zu einer Halbwertszeit von 7,7 Stunden (65). Ähnliche Effekte wurden nach Gabe von Diphenylhydantoin und Carbamazepin gefunden.

J.S. Lumino untersuchte Doxycyclin bei Oto-Rhino-Laryngologischen Infektionen (59). Folgende Tabelle basiert auf seinen Ergebnissen. Es ist die Fallzahl und die Zahl der Heilungserfolge jeweils untereinander aufgetragen.

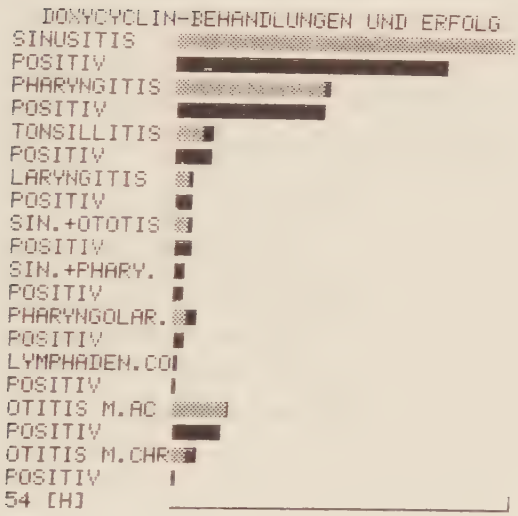


Abb. 7 (J.S. Lumino, 59)

Boskovic berichtet ebenfalls über Behandlungserfolge in der Therapie der Sinusitis mit Doxycyclin (14).

III. Versuchsanordnung der eigenen Experimente

a) Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen gewählt, deren Innenohr der Präparation gut zugänglich ist. Zudem ist die Beschaffung einer aus statistischen Gründen zwingend vorgegebenen Anzahl von mindestens 30 Versuchstieren pro Substanz aus finanziellen und Tierschutzgründen noch vertretbar. Die verwendeten Tiere entstammten einem Wildkollektiv und hatten ein Gewicht zwischen 150 und 350 Gramm. Die Versuchstauglichkeit wurde mit dem Preyer-Reflex und durch Inspektion des äußeren Gehörganges und des Trommelfelles mit einem Ohrenspiegel geprüft.

b) Zusammensetzung der Perfusionslösung

Der Perilymphe am nächsten käme ein Ultrafiltrat des Blutplasmas des Meerschweinchens. Aus gewinnungstechnischen Gründen wurde jedoch auf dessen Einsatz verzichtet. Durch Verwendung von Ringer/Glukose als Basis weicht die Perfusionslösung hinsichtlich Osmolarität, Elektrolytgehalt und Glukosekonzentration nicht allzusehr von der Perilymphe ab. Bei Perfusion mit Ringerlösung wird in der Regel kein gravierender Abfall des Cochleamikrophonpotentials gefunden (44, 49, 74). Durch Zugabe von Glukose sollte deren Extraktion aus dem Cortiraum unterbunden werden, nachdem anzunehmen ist, daß sie einen erheblichen Teil des Energiebedarfes deckt (97, 98, 53). Daß Glukose zur Energieversorgung des Innenohres notwendig ist, konnte Noisser zeigen (66). Er unterbrach die Glykolysekette mit Monojodacetat und erzeugte damit eine Depression des Cochleamikrophonpotentials.

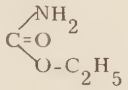
Elser erzeugte durch Entkoppelung der Atmungskettenphosphorylierung mit DNP eine reversible Depression des Cochleamikrophonpotentials und bestätigte damit die Bedeutung des Sauerstoffs für die Leistungsfähigkeit des Innenohres (28). Deshalb wurde die Perfusionslösung mit 100 % Sauerstoff aufgesättigt. Damit sollte erreicht wer-

den, daß die Durchblutung des Innenohres und damit die Kreislaufsituation des narkotisierten Tieres das Cochleamikrophonpotential weniger beeinflußt (87). Anfangs wurde versucht, die Versuchsbedingungen durch O_2-Sättigung der Lösung und Zugabe von 10 % CO_2 zu optimalisieren. Hierbei zeigte sich jedoch, daß die Zugabe von CO_2 zu einem steilen Abfall der Innenohrleistung führt, der möglicherweise durch Gasblasen bedingt ist. Es wurde deshalb auf CO_2 verzichtet. Zur Sauerstoffsättigung wurde die Lösung für 10 Minuten mit O_2 durchperlt. Während des Versuches wurde die Lösung zur Vermeidung von Nebengeräuschen mit Sauerstoff überströmt. Messungen ergaben während der gesamten Versuchsdauer Werte für den Sauerstoffdruck zwischen 504 und 569 mm Hg. Murata, Takeda und Hitosi zeigten in Versuchen über das Verhalten des Cochleamikrophonpotentials unter Einwirkung von hyperbarem Sauerstoff, daß O_2 mit einem Druck von mehr als 3 atü für das Innenohr schädlich ist (104). Der bei uns verwendete Sauerstoffdruck von 500 - 600 mm Hg bewirkt keinen Abfall des Cochleamikrophonpotentials. Jung fand eine pH-Abhängigkeit der Mikrophonpotentiale der Meerschweinchencochlea (45).Ringerlösung ist aufgrund der geringen Pufferkapazität als neutral zu betrachten. Abweichungen hiervon haben zufälligen Charakter und sind für die Messung irrelevant.
Durch Zugabe einer Puffersubstanz könnte ein pH von 7,36 erzwungen werden. Dann allerdings müßte die spezifische Wirkung der Puffersubstanz auf das Cochleamikrophonpotential berücksichtigt werden.
Durch Einwaage der Untersuchungssubstanz ist die Zusammensetzung der Perfusionslösung genau definiert, die mehr oder weniger verzögert an die Haarzellen gebracht wird. Die Leistungsfähigkeit des Cortiorgans wurde mittels des Cochleamikrophonpotentials gemessen. Innenohrschädigende Substanzen bewirken einen raschen Abfall des Cochleamikrophonpotentials. Zur Untersuchung der Vibramycin^R-Wirkung wurde Ringer-Glucose-Lösung mit aufsteigenden Mengen dotiert. Als Bezug diente die maximal

erreichbare Konzentration bei der i.v. Applikation bei therapeutischer Dosierung.

c) Präparation der Versuchstiere

Zunächst wurden die Tiere mit 0,5 ml/100 Gramm Körpergewicht einer 20 %igen Urethanlösung (1 Gramm Urethan pro Kilogramm Körpergewicht) anaesthesiert, die intraperitoneal injiziert wurde. Da die Osmolarität der Perilymphe für die Funktion des Innenohres eine erhebliche Rolle spielt (5), muß auf die Veränderung der Osmolarität des Blutes durch Urethan hingewiesen werden.

Chemische Formel 

Molgewicht 89,10 g/Mol

Folgende Werte sind aus den Geigytabellen (81) Seite 518 zu entnehmen:

Osmolarität des Serums 6,47 - 6,72 (6,62) atm

Plasmavolumen 39,8 - 42,1 (41,1) ml/kg

1g Urethan/kg Körpergewicht entspricht 273 mmol Urethan pro l Plasma.

Daraus errechnet sich eine Veränderung der Osmolarität um 6,306 atm, was etwa dem Faktor 2 entspricht.

Legouix und Moulonguet haben allerdings keinen Einfluß der Anaesthesie mit Urethan auf die Funktion der Cochlea gefunden (56).

Im übrigen wurde versucht, die Perfusionsdauer kurz zu halten.

Nach dem Eintritt der Anaesthesie wurde der Kopf der Tiere mit einer anatomisch geformten Maulhalterung auf dem Operationstisch fixiert.

Bei der Präparation der Bulla wurde im wesentlichen nach der von Rauch (76)beschriebenen Methode vorgegangen:

- Hautschnitt entlang des Unterrandes der rechten Mandibula
- Unterbindung und Durchtrennung der äußeren Halsvene
- Frakturierung des Unterkieferwinkels
- Freipräparieren der Bulla
- Aufbohren mit einem elektrischen Rosenbohrer mit einem Durchmesser von ca. 2 mm
- Erweitern der Öffnung mit einer Splitterpinzette zur vollständigen Darstellung der Cochlea
- Setzen der Ein- und Ausflußkapillare
- Verlöten der Silberdrahtelektrode mit einem Stecker zur Ableitung des Cochleamikrophonpotentials.

Die Einflußkapillare zur Perfusion wurde in der Scala tympani und die Ausflußkapillare in der Scala vestibuli plaziert. Diese Perfusionsrichtung scheint aus folgenden Gründen günstiger:

1. Die Basilarmembran ist stärker ausgeprägt als die Reißner' Membran und damit nicht so leicht verletzlich.
2. Die Zuführung zum Wirkort ist kürzer.

Die Substanz gent von der Scala tympani via Basilarmembran in den Cortitunnel und kann dort mit den Haarzellen in Wechselwirkung treten. Ein weiterer Weg führt zur Stria(97 ,53). Die Lösung tritt über das Helicotrema in die Scala vestibuli ein und verläßt dort über die Ausflußkapillare die Cochlea.

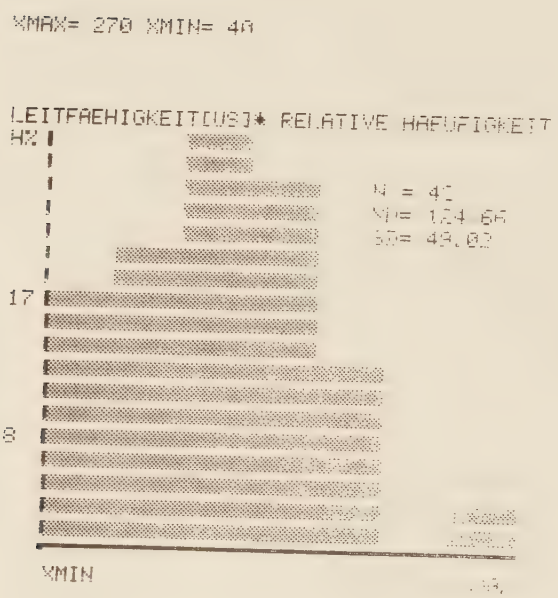
Als Elektrode wurde ein Silberdraht von 0,1 mm Durchmesser benützt. Er wurde in der Einflußkapillare fixiert. Der Draht wurde so dünn gewählt, daß der Durchfluß durch die Kapillarenspitze nicht behindert wurde.

Diese Anordnung der Elektrode führt zu:

1. relativ sicherem Sitz
2. konstanter, relativ hoher Leitfähigkeit am Übergang der Cochleaflüssigkeit zur Elektrode
3. einfacher Anbringung, zusätzliche Vorrichtungen sind nicht erforderlich.

Als indifferente Elektrode wurde die Maulhalterung verwendet, die

in direktem Kontakt mit der Mundhöhlenschleimhaut stand. Die Leitfähigkeit zwischen der Meßelektrode in der Einflußkapillare und der indifferenten Elektrode betrug zwischen 40 und 270 µS (Mittelwert 124,66 µS, Standardabweichung 49,02). (1 s = 1/Ohm) Die folgende Graphik veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der bei den einzelnen Versuchen gemessenen Leitfähigkeit.



Das gemessene Cochleamikrophonpotential entstammte vorwiegend der Basiswindung (41). Eine sich aufbauende Polarisations-

spannung kann dabei als Filter wirken und die Potentialmessung verzögern (51). Bei den durchgeführten Versuchen wurde dieser Effekt jedoch nicht beobachtet.

d) Erwärmung der Perfusionslösung auf 37°C

Um die Cochlea auf ihrer physiologischen Temperatur zu halten, wurde die Perfusionsflüssigkeit auf 37°C erwärmt. Butler, Konishi und Fernandez (16) zeigten, daß Abkühlung einen negativen Effekt auf die Höhe des Cochleamikrophonpotentials ausübt. Sie fanden einen Temperaturgradienten von 1,58/10°C. Drescher zeigte, daß insbesondere die Erholungsphase nach Beschallung durch die Temperatur beeinflußt wird (26).

Zur Erwärmung wurden Cochlea und Schlauchsystem mit einem Scheinwerfer von 6V/5A Gleichspannung bestrahlt, der in ca. 50 cm Entfernung von der Cochlea aufgestellt wurde. Die Kontrolle mit einem Thermoelement (Philips Miniaturmantelthermoelement CA3S500) zeigte, daß damit eine Cochleatemperatur von 37°C gehalten werden konnte.

Vorerwärmung der Perfusionsflüssigkeit im Vorratsbehälter führte nicht zum Ziel, da sich die Flüssigkeit bei der relativ geringen Fließgeschwindigkeit vor Erreichen der Cochlea wieder auf Raumtemperatur abgekühlt hatte. Die Leistung der Lampe reichte aus, um das ganze Tier zu erwärmen.

e) Einstellen der Perfusionsgeschwindigkeit und des intracochleären Druckes

Als Perfusionsgeschwindigkeit wurde 3 - 5 mm^3/Minute bei einem intracochleären Druck von 5 cm H_2O gewählt. Erreicht wurde dies, indem ein teilweise mit Wasser gefüllter Ausflußschlauch auf ein Niveau von 5 cm über dem Innenohr gebracht wurde. Da die Dicke des Ausflußschlauches bekannt war, konnte an der Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsfront direkt die Perfusionsgeschwindigkeit abgelesen werden. Der Ausflußschlauch war so geeicht, daß

bei richtig eingestellter Strömungsgeschwindigkeit ein Skalenteil einer Minute entsprach. Geregelt wurde die Fließgeschwindigkeit durch Veränderung des Niveaus des Vorratsbehälters. Die Perfusionsgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß unter der Annahme einer Perilymphhalbwertszeit von 15 - 30 Minuten und einem cochleären Perilymphvolumen von 12 - 16 mm^3 (76) keine Konzentrationsänderung von mehr als 5 % auftrat.

Grundlage dazu sind Bestimmungen der Halbwertszeit für den Austausch der Perilymphe von Rauch/Pfander (76), die eine Austauschrate von 1 - 3 mm^3/Minute fanden, und Schnieder (87), der nach einer Farbaustausch-Methode eine Halbwertszeit von 15 Minuten fand. Nach neuesten Messungen von Jung (48) sind diese Werte zu klein. Man rechnet mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Minuten. Untersuchungen über den Liquordruck und über das Nachfließen von Liquor in das Innenohr stammen aus Berlin von Berndt, Bergmann, Wagner und Gerhardt (10). Daraus ergibt sich, daß bei einem Perfusionsdruck von 5,6 cm Wassersäule die Perfusionsflüssigkeit den Cerebrospinalraum erreicht. Bei niedrigerem Druck wird sie via Aquaeduct verdünnt (85). Erst bei einem Druck von 30 cm Wassersäule zeigte sich ein Abfall des Cochleamikrophonpotentials. Perfusionsgeschwindigkeiten von 1 - 50 mm^3/Minute waren ohne dominierenden Einfluß auf das Cochleamikrophonpotential.

f) Elektronischer Teil der Versuchsanordnung

Bei der Gestaltung des elektronischen Teils der Versuchsanordnung bestand die Forderung nach einer weitgehenden Automatisierung des Versuchsablaufs.

Zunächst mußte die Beschallungszeit des Tieres verkürzt werden. Es wurde beobachtet, daß bereits bei kurzzeitiger Beschallung der dem Schalldrucksprung zugeordnete Mikrophonpotentialsprung abfällt. Bei vorhergehenden Versuchen wurde für das Durch-

laufen von 18 Schalldruckstufen etwa 30 Sekunden benötigt (68, 67). Die Aussteuerungskurven wurden auf einem Bruel & Kjaer-Schreiber registriert und von Hand ausgewertet.

Nachdem die Voraussetzungen erfüllt waren, wurde ein Frequenz-Zeitgenerator konstruiert, mit dem die Beschallungsdauer folgendermaßen verkürzt wird:

32 Schalldruckstufen mit je 64 Schwingungen pro Stufe, d.h. bei 1000 Hz 32 Stufen à 64 msec = 2048 msec pro Beschallungszyklus. Anschließend folgt eine Pause von 15 Zyklen, also 30,72 Sekunden.

Der Unterschied zwischen den einzelnen Schalldruckstufen betrug jeweils 3 dB. Der Verstärker wurde so eingestellt, daß der höchste Schalldruck 110 dB betrug. Es wurde also ein Schalldruckbereich von 17 bis 110 dB durchlaufen. Bei dieser Beschallungszeit war eine Aufzeichnung über Schreiber nicht mehr möglich. Die anfallende Datenmenge legte eine Auswertung über EDV nahe.

Die folgende Abbildung 8 veranschaulicht die Versuchsanordnung zur Tonerzeugung und zur Ableitung, Verstärkung und Aufzeichnung des Cochleamikrophonpotentials.

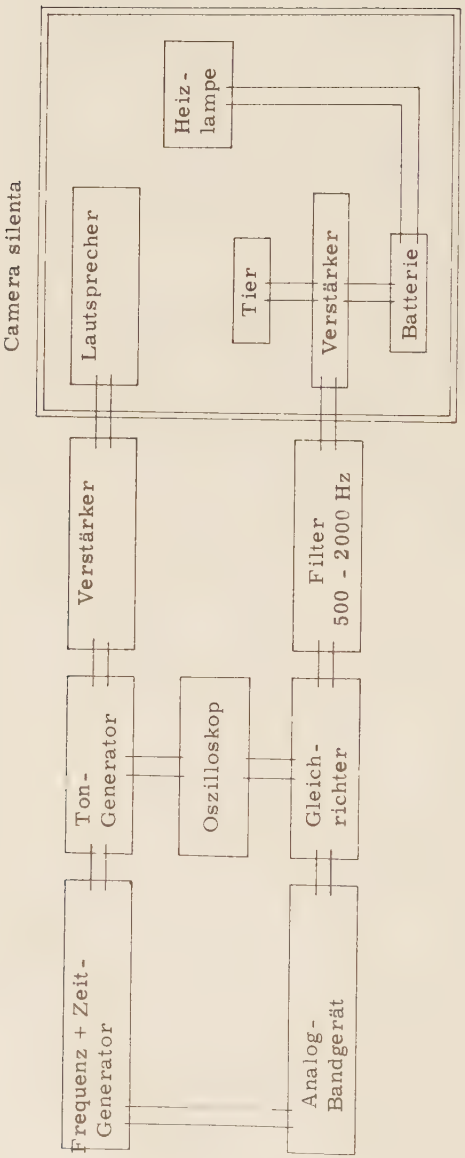


Abb. 8: Elektrisches Schaltbild

Bei der Aufzeichnung des Cochleamikrophonpotentials muß darauf geachtet werden, daß die Ergebnisse nicht durch elektromagnetische Einstreuung verfälscht werden. Die Messungen wurden deshalb in der Camera silenta durchgeführt, deren Wände durch Kupfer von 0,3 mm Stärke abgeschirmt sind. Der Verstärker und die der Erwärmung des Tieres und der Perfusionsflüssigkeit dienende Lampe wurden über Batterien mit Gleichstrom betrieben.

Prüfung der elektromagnetischen Einstreuung: Zur Prüfung der elektromagnetischen Einstreuung wurde das Versuchstier durch einen Widerstand ersetzt. Die induzierte Spannung entsprach so der elektromagnetischen Einstreuung.
Die folgende Tabelle zeigt, daß durch verdrillte Kabel die elektromagnetische Einstreuung herabgesetzt werden kann. Die induzierte Spannung bei eingeschaltetem Lautsprecher mit 110 dB Schallstärke (110 Phon) wird der bei ausgeschaltetem Lautsprecher gemessenen Spannung gegenübergestellt. Zusätzlich wurde der 100 kOhm-Widerstand dann noch in einen Faraday-Käfig gelegt.

In eine 100 kOhm-Widerstandschleife induzierte Spannung

	Lautsprecher aus	Lautsprecher an
Kabel verdrillt	30 µV	130 µV
nicht verdrillt	25 µV	180 µV
mit Faraday-Käfig		
Kabel verdrillt	22 µV	25 µV
nicht verdrillt	30 µV	200 µV

In der nächsten Versuchsreihe wurden verschiedene Widerstände von einem Faraday-Käfig von 10 cm und 1 m Kantenlänge umgeben, um elektromagnetische Einstreuung auszuschalten. Die Lautsprecherleistung wurde wieder auf 110 dB eingestellt.

In Widerstandschleifen induzierte Spannungen

	Käfig 10 cm	Käfig 1 m	Kein Käfig
R = 100 kOhm			
Lautsprecher aus	11 µV	10,5 µV	30 µV
Lautsprecher an	12,5 µV	11,3 µV	65 µV
R = 510 kOhm			
Lautsprecher aus	15 µV	15 µV	15 µV
Lautsprecher an	32,5 µV	27,5 µV	210 µV
R = 1 MOhm			
Lautsprecher aus	15 µV	15 µV	17,5 µV
Lautsprecher an	35	30	400 µV
R = 1,5 MOhm			
Lautsprecher aus	16 µV	15 µV	27,5 µV
Lautsprecher an	50 µV	75 µV	400 µV

Die Tabelle zeigt, daß ein Faraday-Käfig über dem Widerstand elektromagnetische Einstreuung nicht völlig ausschalten kann. Es wurde deshalb ein spezieller, mit einem Faraday-Käfig umgebener Lautsprecher verwendet. Die normalen Lautsprecherkabel wurden durch zwei extra verlegte BNC-Kabel ersetzt. Zur Prüfung wurden Widerstände verwendet, deren Größe im Bereich der bei den Tierversuchen gemessenen Widerstände zwischen Meßelektrode in der Einflußkapillare und Maulhalterung lagen.

In Widerstandsschleifen induzierte Spannungen

	R = 20 kOhm	R = 40 kOhm
1. normale Kabel		
Lautsprecher aus	100 µV	100 µV
normaler Lautsprecher an	1600 µV	1000 µV
spezieller Lautsprecher an	140 µV	140 µV
2. BNC-Kabel		
Lautsprecher aus	35 µV	8 µV
normaler Lautsprecher an	35 µV	8 µV
spezieller Lautsprecher an	35 µV	8 µV

Um die noch verbliebenen Störungen zu eliminieren, wurden anstatt der Bananenstecker Bajonettstecker benützt.
Geprüft wurde mit einem Widerstand von 10 kOhm.

R = 10 kOhm	Bananenstecker	Bajonettstecker
Lautsprecher aus	50 µV	6 µV
Lautsprecher an	65 µV	6 µV

Durch Hoch-Tief-Paß-Filter wurden Frequenzen unter 500 Hz und über 2000 Hz weitgehend eliminiert und damit die Störungen weiter auf 4 µV verringert.
Zur Kontrolle wurde nach jedem Tierversuch das Innenohr des Meerschweinchens durch Perfusion mit H_2O funktionsunfähig gemacht und mit 110 dB beschallt. Es konnte keine elektromagnetische Einstreuung mehr gemessen werden. Die Störungen betrugen nicht mehr als 5 µV.

Das Cochleamikrophonpotential wurde nach Verstärkung um den Faktor 1000, Filterung von Störfrequenzen unter 500 Hz und über 2000 Hz und Gleichrichtung mittels eines Bandgerätes vom Typ Bell & Howell, VR 3200 auf Analogband aufgezeichnet. Zur Kontrolle wurde auf einer weiteren Spur parallel ein Trigger aufgenommen, der der zeitlichen Zuordnung diente.

IV. Verrechnung der Versuchsergebnisse

a) Digitalisieren

Mittels eines IBM-Standardprogrammes "DAIML" wurden die analog aufgezeichneten Meßwerte des Triggers und des zugeordneten Cochleamikrophonpotentials auf Digitalband übertragen. Jede Potentialstufe des Triggers und des Cochleamikrophonpotentials wurde je 15mal abgetastet. Somit wurden für jeden Triggerzyklus 960 Werte aufgezeichnet.

b) Datenreduktion mittels des Programmes "Clear"

Die Zwischenspeicherung führte notwendig zu einer erheblichen Zunahme der Datenmenge und zu zusätzlichen Störungen. Vor einer weiteren Auswertung mußten die gesamten Daten erst geprüft und dann reduziert werden. Dies geschah mit einem weiteren Programm "Clear". Mit diesem Programm wurden die Mikrophonpotentialwerte während Beschallung herausgesucht und die Triggerwerte und Cochleamikrophonpotentialwerte ohne Beschallung eliminiert. Pro Beschallungsstufe wurde nur ein Mittelwert auf Platte aufgezeichnet, insgesamt also 32 Werte pro Zyklus, die der weiteren Verrechnung zugeleitet werden konnten.

c) Berechnung der Parameter

Diese 32 Werte in ihrer Zeitabfolge zu vergleichen, bereitet erhebliche Schwierigkeiten. Eine weitere Datenreduktion ist erforderlich. Dies wird durch eine funktionelle Darstellung der Aussteuerungskurve mit wenigen Funktionsparametern ermöglicht. An der HNO-Klinik Würzburg wurde schon seit mehreren Jahren versucht, den Schalldruck mit der Reizantwort adäquat zu verknüpfen.

Man geht dabei von folgender Modellvorstellung aus: Das gemessene Cochleamikrophonpotential - es mag auch ein Ausdruck des veränderten Widerstandes sein - wird von den Haarzellen fiktiv oder realiter generiert (27,41). Den Zustand, in dem sie dazu in der Lage sind, bezeichnen wir als angeregt. Die angeregten Haarzellen erzeugen ein dem Schalldruck zugeordnetes "Wechselpotential", wobei eine Erhöhung des Schalldruckes zu einer Zunahme der Effektivspannung führt, die direkt proportional der Anzahl nicht angeregter Rezeptorelemente ist. Dabei kann man die Haarzelle selbst als Rezeptorelement verstehen. Diese Modellvorstellung ergibt folgenden Ansatz:

$$U = A_o + A_1 * e^{B_1 * p_{sl}}$$

Gemäß den anatomischen Verhältnissen mit zwei Haarzellpopulationen (innere und äußere Haarzellen), also zwei Rezeptorelementgruppen, muß die Formel erweitert werden:

$$U = A_o + A_1 * e^{B_1 * p_{sl}} + A_2 * e^{B_2 * p_{sl}}$$

Legt man diese Approximationsformel zugrunde, dann müssen 5 Parameter die Aussteuerungskurve hinreichend genau beschreiben. Praktisch bedeutet dies, daß etwa 10 zuverlässige Meßpunkte pro Beschallungszyklus vorliegen müssen, wenn eine hinreichend genaue

Abschätzung durchgeführt werden soll. Nach Düsel (94) wurden die 5 Parameter errechnet und in Form einer graphischen Darstellung gegen die Zeit aufgetragen.

V. Ergebnisse

Bei 42 Meerschweinchen wurde die Cochlea mit Vibramycin^{R}-dotierter Ringerlösung perfundiert. Um einerseits die Aussage zu festigen und andererseits über die Konzentrationsabhängigkeit ebenfalls Informationen zu bekommen, wurden 5 Konzentrationsklassen gebildet. Die natürliche Variabilität der Innenohrsensitivität einerseits und die variable Schwere des Eingriffes andererseits zwingen dazu, daß pro Konzentrationsklasse mindestens 5 oder 6 Tiere getestet werden müssen.

Die während der Perfusion durch Beschallung gebildeten Mikrophonpotentiale aus der 1. Cochleawindung wurden nach Zwischenspeicherung auf Analogband digitalisiert und wie beschrieben verrechnet und abgespeichert.

Die fünf auf Seite 20 besprochenen Parameter wurden gegen die Zeit aufgetragen und als Abbildung dargestellt.

In den folgenden Abbildungen bedeuten:

1 = A_o
2 = A_1
3 = A_2
4 = B_1
5 = B_2

In der Ordinate ist die Zyklusnummer aufgezeichnet, wobei durch Mittelung die Zahl der Zeiten auf 49 reduziert wurden. In der Abszisse ist die Größe der Parameter aufgetragen. Die Werte der B-Parameter wurden mit 400 multipliziert, um zusammen mit den A-Parametern in einer graphischen Darstellung betrachtet werden

zu können.

In der Modellfunktion $U_{psl} = A_o + A_1 \times e^{B_1 \times p_{sl}} + A_2 \times e^{B_2 \times p_{sl}}$ stellen die A-Parameter ein Maß für die primäre Leistungsfähigkeit der "CM-Generatoren", die B-Parameter ein Maß für deren Empfindlichkeit dar. Zur Bewertung wurden nur die besonders kritischen Parameter A_o und A_1 herangezogen. Die Reizantwort des Innenohres bei den ersten Beschallungszyklen jedes Versuches entstand unter den Bedingungen der Perfusion mit Ringer-Glukose-Lösung (1 g/l) bei gleichzeitiger O_2-Sättigung. Der Perfusionsbeginn mit Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung ist bei jedem Versuch angemerkt.

Folgende Konzentrationen von Vibramycin^R wurden getestet:

77,97 µmol/l in 9 Versuchen (40 mg/l)
155,95 µmol/l in 10 Versuchen (80 mg/l)
311,89 µmol/l in 6 Versuchen (160 mg/l)
623,78 µmol/l in 9 Versuchen (320 mg/l)
1247,56 µmol/l in 8 Versuchen (640 mg/l)

Dabei wurde vereinfachend davon ausgegangen, daß sich bei einer einmaligen i.v.Gabe von 200 mg Vibramycin^R die Substanz in etwa 5 l Blutvolumen verteilt, was zu einer Substanzkonzentration von 40 mg/l Vollblut führen würde.

Tatsächlich fanden Dimmling und Vanderbeke 10 Minuten nach einmaliger i.v.Gabe von 200 mg Doxycyclin eine Serumkonzentration von 7,5 mg/l bei einer Standardabweichung von 1,7 mg/l (24). Die niedrigste überprüfte Doxycyclinkonzentration entspricht bereits etwa der 5fachen Konzentration, die im Serum therapeutisch tatsächlich erreicht wird, die höchste der 85fachen Serumkonzentration. Das Verhältnis der überprüften Doxycyclinkonzentration zur therapeutischen Serumkonzentration wird zur näheren Information bei jedem Versuch mit angegeben.

Zur weiteren Verrechnung wurde der A_o-Parameter herangezogen. Der zeitliche Abfall dieses Parameters wurde durch folgende empirische Regressionskurven mit den Parametern U, V und W approximiert:

1) $Ao = U + V \cdot t$
2) $Log(A_o) = U + V \cdot t$
3) $Log\,(Log(A_o)) = U + V \cdot t$
4) $Log(A_o) = U + V \cdot t \cdot Log(t)$
5) $Log(A_o) = U + V \cdot t + W \cdot t^2$

Die Vorstellungsschwierigkeiten bei der Dimensionierung werden durch die identisch dimensionierten Formeln erläutert:

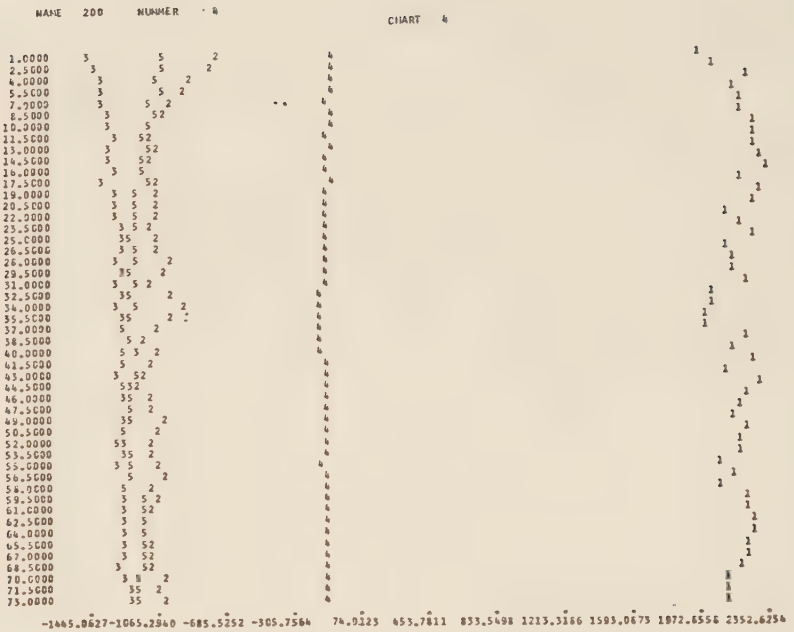
1) $A_o(\mu V) = U\,(\mu V) + V(\mu V \cdot s^{-1}) \cdot t(s)$
2) $Log(A_o(\mu V)) = U\,(Log(\mu V)) + V\,(s^{-1}) \cdot t(s)$
3) $Log(Log(A_o(\mu V))) = U\,(Log(Log(\mu V))) + V\,(s^{-1}) \cdot t(s)$
4) $Log(A_o(\mu V)) = U\,(Log(\mu V)) + V(s^{-1} \cdot (Log(s))^{-1} \cdot t(s) \cdot Log(t(s))$
5) $Log(A_o(\mu V)) = U\,(Log(\mu V)) + V\,(s^{-1}) \cdot t(s) + W(s^{-2}) \cdot t^2(s^2)$.

Die errechneten Werte für die Funktionsparameter U, V und W werden zusammen mit ihrer Standardabweichung (mit $\pm$ gekennzeichnet) für jeden Versuch angegeben. Nur die Funktion 5 weicht hiervon ab. Bei ihr wurde zu den Parametern nur noch die Restvarianz (RV) notiert.

Der Verwendung empirischer Approximationskurven liegt die Idee zugrunde, daß realiter nur in wenigen Fällen der ideale Zeitverlauf mit dU/dt = 0bei Perfusion der Cochlea mit reiner Ringerlösung zu beobachten ist. Meist findet sich nach kurzer Potentialruhe oder auch einer kurzen \nstiegsphase ein Abfall, dessen Ursache unbekannt ist. Hier ist an die Möglichkeit der Glucoseextraktion, der Temperaturänderung, der Veränderung der Perfusionsgeschwindigkeit und der Veränderung der Kreislaufsituation des Versuchtstieres zu denken. Bei den vorliegenden Versuchen wurde zwar die Ringerlösung mit Glukose dotiert, die Per-

fusionsflüssigkeit erwärmt, und die Perfusionsgeschwindigkeit exakt eingestellt, doch sind unter experimentellen Bedingungen solche Störungen nicht ganz auszuschalten.

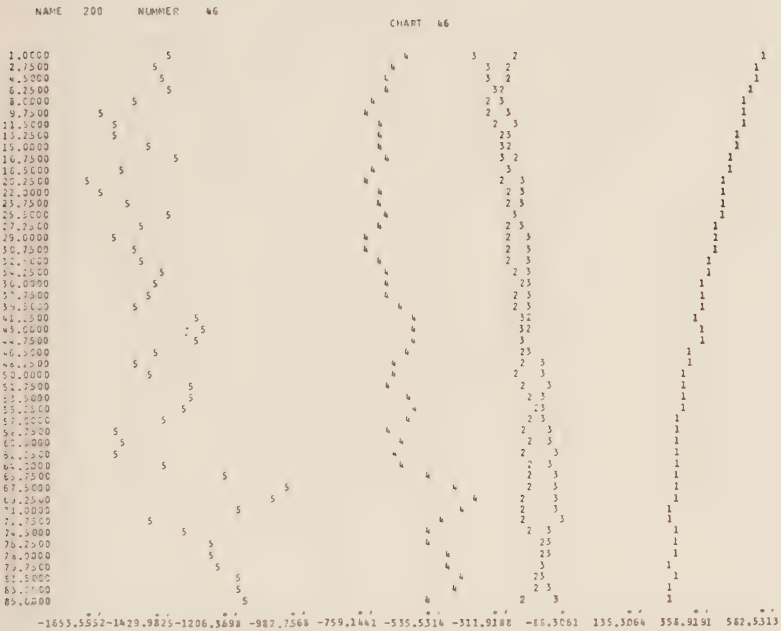
Sicher ist, daß der zeitliche Abfall von A_o als Maß für die Schädigung des Innenohres anzusehen ist. Die hochdifferenzierte Untersuchung über Diffusionsgleichgewichte (94) erfordert experimentelle Voraussetzungen, die für Routineuntersuchungen nicht zu realisieren sind. So spiegeln die empirischen Funktionen, die in der Mehrzahl den auslaufenden Abfall zu beschreiben vermögen, das Versuchsergebnis in relativ kompakter Form wider.



Versuch 01/04

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 4-73
Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,27 µmol/l = 40 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: konstant
Verlauf von A_1: konstant
Verlauf von A_2: konstant
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

1) U_1 = 2216.66 ± 25,51 V_1 = -1.117 ± .445
2) U_2 = 7,70 ± .01 V_2 = -0.516 ± .203
3) U_3 = 2.04 ± .00 V_3 = -0.067 ± .026
4) U_4 = 7.70 ± .00 V_4 = -0.114 ± .040
5) U_5 = 7.6911 $\bar{V}_5$ = 0.0545 W = -0.0512 RV = .002



Versuch o2/o4

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-1o

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 11-85

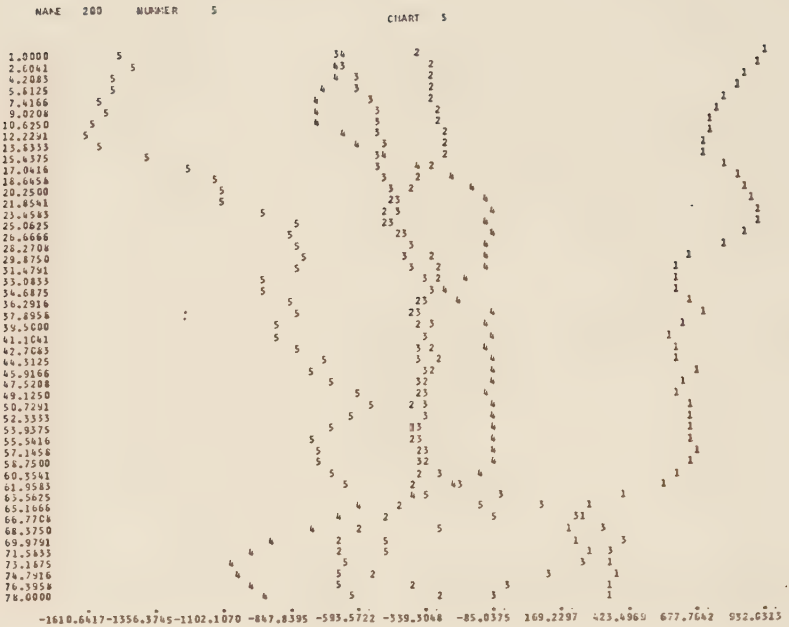
Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,97 µmol/l = 4o mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1

Ergebnis: Verlauf von A_0: leicht abfallend
Verlauf von A_1: konstant
Verlauf von A_2: leicht abfallend

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

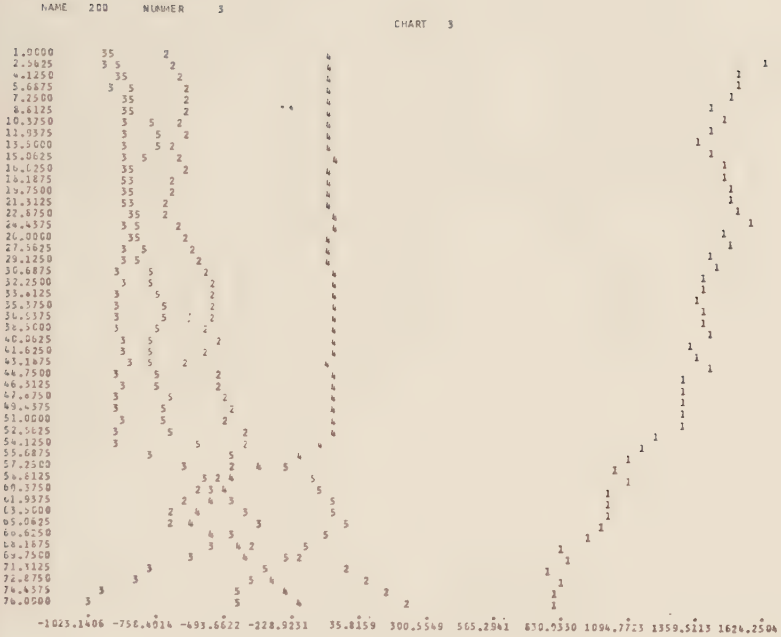
1) U_1 = 56o.76 ± 5o.78 V_1 = - 3.976 ± o.626
2) U_2 = 6.35 ± o.o9 V_2 = -1o.178 ± 1.139
3) U_3 = 1.85 ± o.o1 V_3 = - 1.714 ± o.181
4) U_4 = 6.3o ± o.11 V_4 = - 2.182 ± o.333
5) U_5 = 6.4169 V_5 = -1.5194 W = o.oo56 RV = o.148



Versuch o3/o4

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 4-78
Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,97 µmol/l = 4o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: Zunächst langsam abfallend auf 7o %
dann konstant verlaufend ab Zyklus 58 wieder stark abfallend
Verlauf von A_1: konstant bis Zyklus 58, dann abfallend
Verlauf von A2: leicht abfallend bis Zyklus 58, dann steil abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

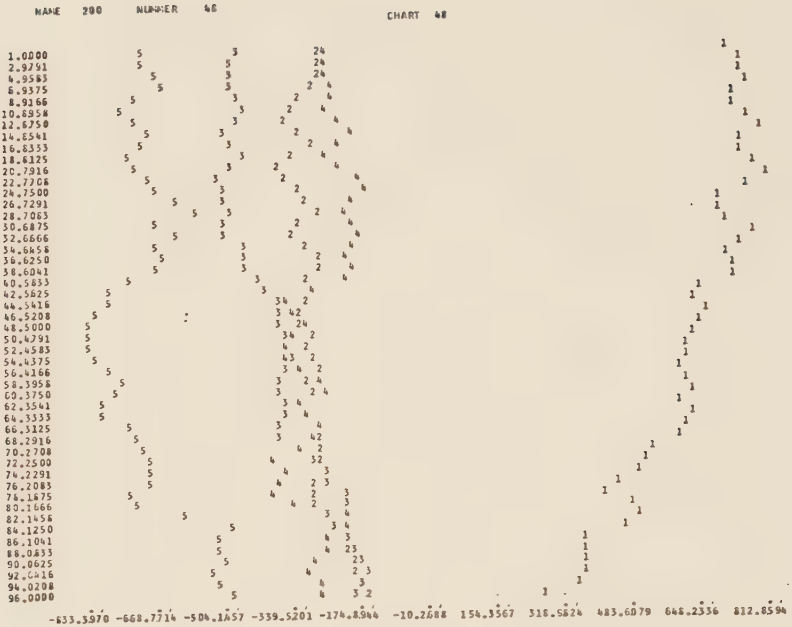
1) U_1= 135o.34 ± 361.76 V_1 = -12.541 ± 4.751
2) U_2= 7.32 ± o.69 V_2 = -19.783 ± 9.13o
3) U_3= 1.99 ± o.11 V_3 = - 2.968 ± 1.493
4) U_4= 7.26 ± o.63 V_4 = - 4.361 ± 2.o37
5) U_5= 7.o962 V_5 = o.8258 W = o.o381



Versuch 04/04

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-6
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 7-76
Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,97 µmol/l = 40 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: geringfügig abfallend bis Zyklus 52, dann steiler abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend bis Zyklus 52, dann steil abfallend
Verlauf von A_2: konstant bis Zyklus 52, dann steil abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

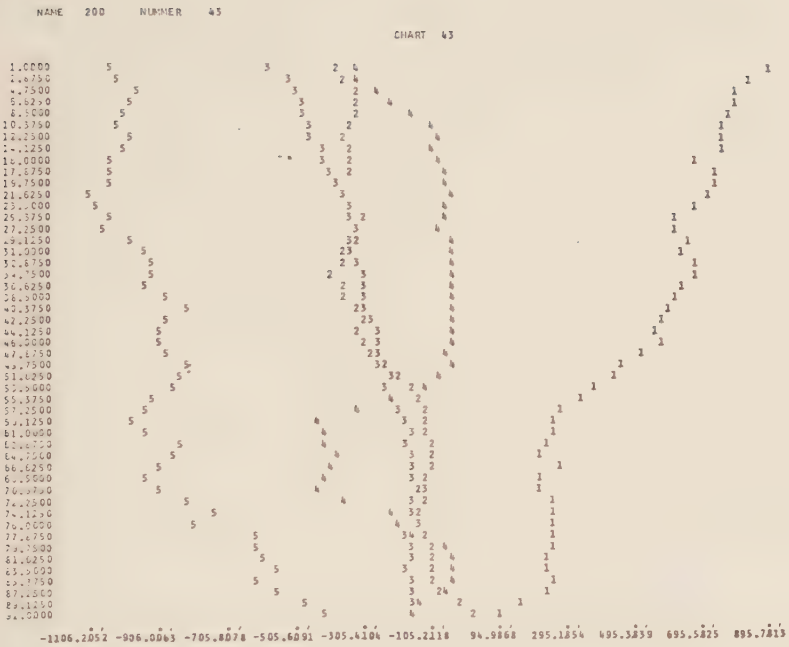
1) U_1 = 1627.51 ± 194.54 V_1 = -9.464 ± 3.331
2) U_2 = 7.42 ± 0.17 V_2 = -7.968 ± 2.982
3) U_3 = 2.00 ± 0.02 V_3 = -1.128 ± 0.426
4) U_4 = 7.39 ± 0.15 V_4 = -1.869 ± 0.361
5) U_5 = 7.3220 V_5 = 0.6043 W = 0.0200 RV = 0.462



Versuch o5/o4

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-29
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^R: Zyklus 3o-96
Vibramycin^R-Konzentration: 77,97 µmol/l = 4o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: stabil bis Zyklus 4o, dann leichter Abfall, der sich ab Zyklus 62 verstärkt
Verlauf von A_1: konstant bis Zyklus 62, dann abfallend
Verlauf von A_2: stabil bis Zyklus 38, dann leicht abfallend bis Zyklus 63, anschließend stärker abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^R-Applikation: nicht erkennbar

1) U_1 = 81o.24 ± 114.91 V_1 = -4.363 ± 1.441
2) U_2 = 6.75 ± o.23 V_2 = -8.139 ± 2.964
3) U_3^2 = 1.91 ± o.o3 V_3^2 = -1.3o1 ± o.481
4) U_4^2 = 6.72 ± o.18 V_4^2 = -1.847 ± o.551
5) U_5^2 = 6.6o16 V_5 = o.4632 W = o.o141 RV = o.o4o



Versuch 06/04

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-10

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 11-91

Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,97 µmol/l = 40 mg/l

Verhältnis zurSerumkonzentration: 5 : 1

Ergebnis: Verlauf von A_0: bis Zyklus 31 leicht abfallend, dann stark abfallend bis Zyklus 61, dann gleichbleibendes Niveau

Verlauf von A_1: leicht abfallend ab Zyklus 31

Verlauf von A_2: durchgehend leicht abfallend bis Zyklus 61, dann gleichbleibendes Niveau

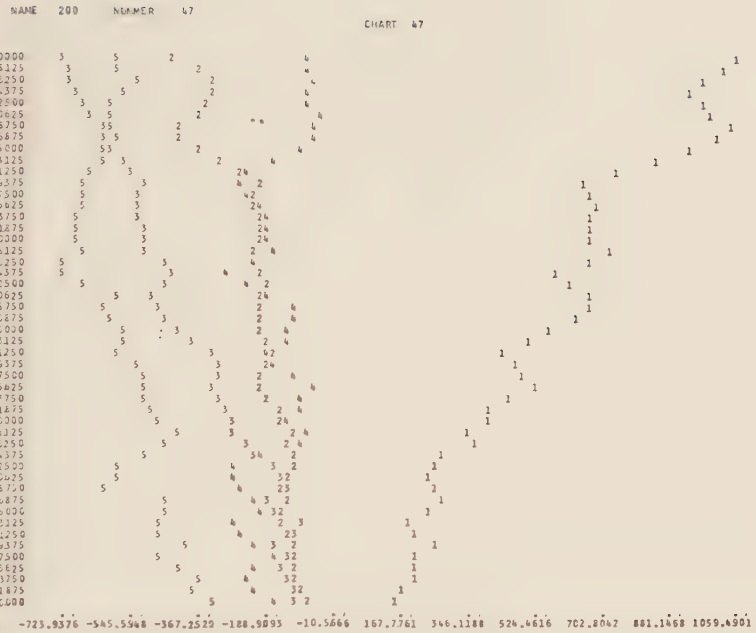
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: verzögerter Eintritt der Innenohrwirkung nach Vibramycinzugabe

1) U_1 = 885.70 ± 114.84 V_1 = -8.010 ± 1.252
2) U_2 = 6.86 ± 0.27 V_2 = -16.177 ± 3.032
3) U_3^2 = 1.92 ± 0.04 V_3 = -2.641 ± .513
4) U^3 = 6.78 ± 0.25 V_4 = -3.530 ± .669
5) U_5^4 = 6.8669 V_5 = -1.6614 W = 0.0004 RV = 2.589

Versuch o7/o4

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-9
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^R: Zyklus 1o-47
Vibramycin^R-Konzentration: 77,97 µmol/l =4o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: zunächst operationsbedingt steil abfallend bis Zyklus 8, dann leicht abfallend bis Zyklus 38, dann wieder steil abfallend
Verlauf von A_1: steil abfallend bis Zyklus 8, dann konstant, ab Zyklus 39 wieder steil abfallend
Verlauf von A_2: durchgehend leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^R-Applikation: Zeichen für verzögerte Innenohrwirkung von Vibramycin^R

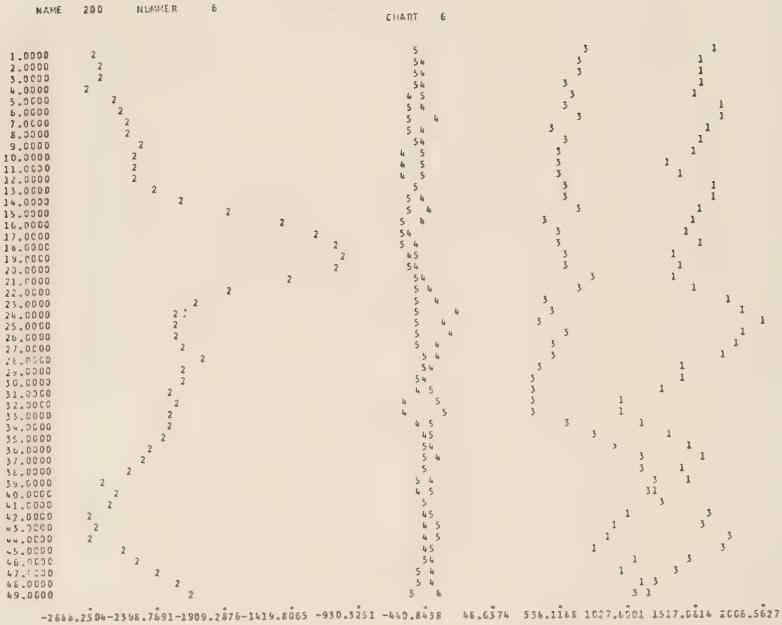
1) U_1 = 1592.77 ± 2o8.o1 V_1 = -26.57o ± 9.63o
2) U_2 = 7.37 ± o.13 V_2 = -23.21o ± 6.142
3) U_3 = 1.99 ± o.o1 V_3 = - 3.316 ± o.934
4) U_4 = 7.3o ± o.14 V_4 = - 5.966 ± 1.978
5) U_5 = 7.471? V_5 = -4.24o? W = o.o5o7 RV = o.o33



Versuch 08/04

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-10
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 11-88
Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,97 µmol/l = 40 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: zuerst ansteigend, dann stark, später leicht abfallend
Verlauf von A_1: zuerst deutlich, dann leicht abfallend
Verlauf von A2: durchgehend deutlich abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: Abfall steht in deutlichem Zusammenhang mit Vibramycin^{R}-Applikation

1) U_1 = 1012.21 ± 134.59 V_1 = -10.719 ± 2.172
2) U_1^2 = 7.05 ± 0.32 V_1^2 = -21.800 ± 5.166
3) U_3^2 = 1.96 ± 0.05 V_3^2 = - 3.604 ± 0.907
4) U_4^4 = 6.97 ± 0.25 V_4^4 = - 4.970 ± 1.007
5) U_5^4 = 6.8859 $\bar{V}_5$ = -0.3992 W = -0.0229 RV = 1.952



Versuch 09/04

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 4-49

Vibramycin^{R}-Konzentration: 77,07 µmol/l = 40 mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1

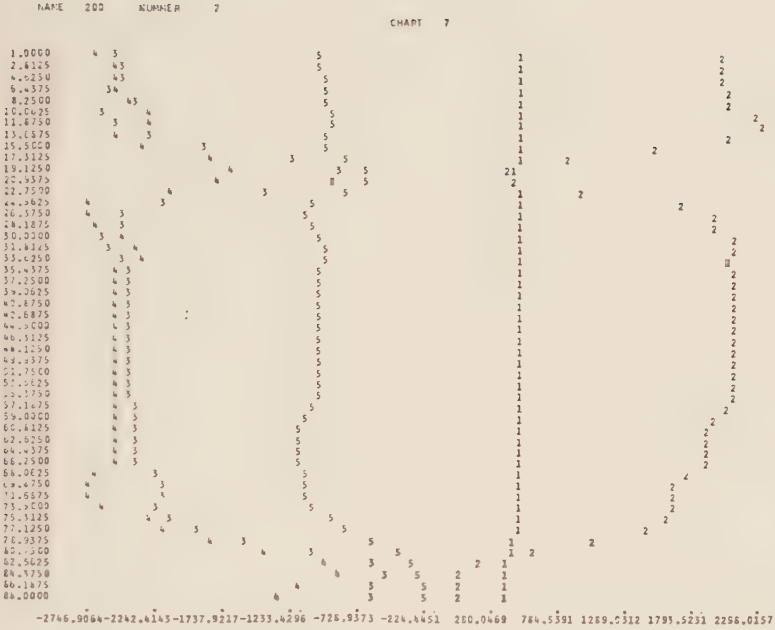
Ergebnis: Verlauf von A_0: schwankend bis Zyklus 25, dann abfallend

Verlauf von A_1: zuerst abfallend, dann wieder ansteigend

Verlauf von A_2: konstant bis Zyklus 32, dann deutlich abfallend

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

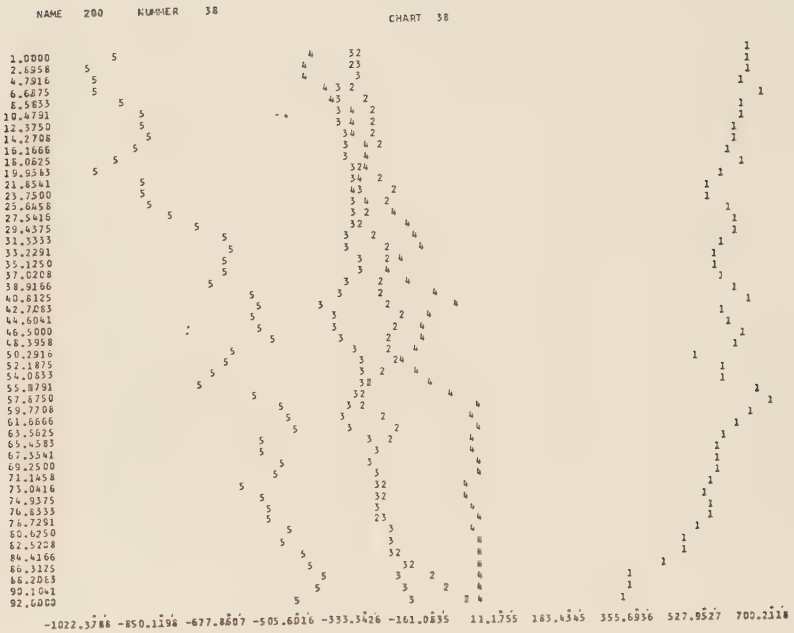
1) U_1 = 1639.03 ± 98.34 V_1 = -10.053 ± 3.217
2) U_2 = 7.41 ± 0.07 V_2 = - 7.539 ± 2.599
3) U_3 = 2.00 ± 0.01 V_3 = - 1.043 ± 0.365
4) U_4 = 7.39 ± 0.05 V_4 = - 1.940 ± 0.474
5) U_5 = 7.3638 V_5 = 0.2124 $\bar{x}$ = -0.0193 RV = 0.000



Versuch o1/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^R-: Zyklus 4-88
Vibramycin^R-Konzentration: 155,95 µmol/l = 8o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 1o : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: konstant
Verlauf von A_1: weitgehend konstant bis Zyklus 55, dann steil abfallend
Verlauf von A_2: konstant bis Zyklus 66, dann steil abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^R-Applikation: nicht erkennbar

1) U_1 = 515.25 ± 72.51 V_1 = -o.927 ± o.851
2) U_2 = 6.24 ± o.16 V_2 = -2.123 ± 1.951
3) U_3^2 = 1.83 ± o.o2 V_3^2 = -o.349 ± o.321
4) U_5^4 = 6.24 ± o.15 V_5^4 = -o.485 ± o.416
5) U_5 = 6.1935 V_5 = o.4422 W = -o.oo74 RV = o.612



Versuch o2/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-1o

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 11-92

Vibramycin^{R}-Konzentration: 155,95 µmol/l = 8o mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 1o : 1

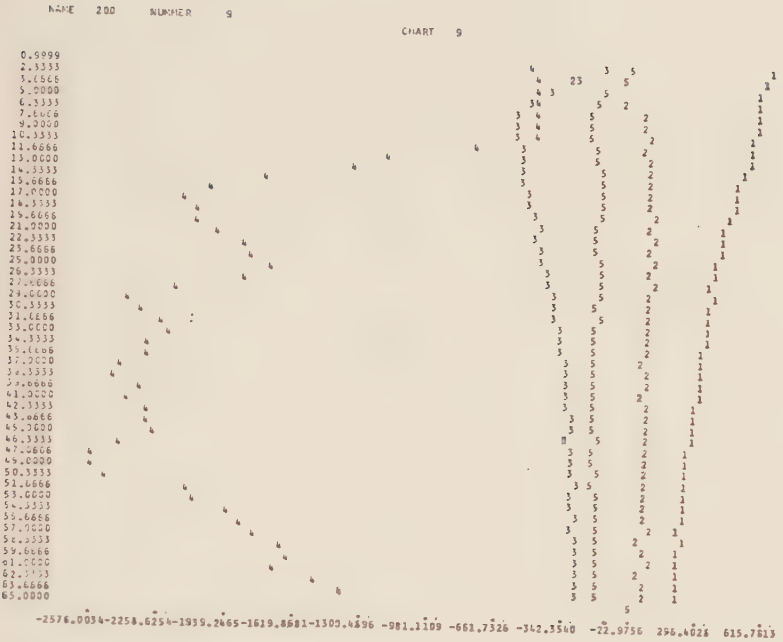
Ergebnis: Verlauf von A_o: relativ konstant bis Zyklus 57, dann deutlich abfallend

Verlauf von A_1: schwankend bei fallender Tendenz

Verlauf von A_2: weitgehend stabil

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

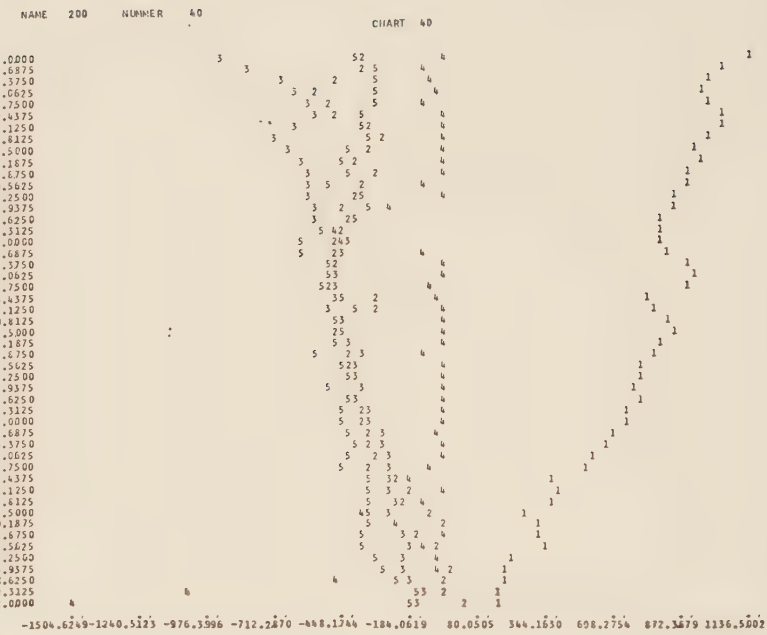
1) U_1 = 681.98 ± 1oo.37 V_1 = -2.932 ± o.964
2) U_2 = 6.55 ± o.24 V_2 = -5.971 ± 2.365
3) U_3 = 1.88 ± o.o4 V_3 = -o.967 ± o.393
4) U_4 = 6.53 ± o.21 V_4 = -1.328 ± o.4oo
5) U_5 = 6.4386 V_5 = o.4585 V = -o.o114 RV = o.977



Versuch o3/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}-: Zyklus 4-65
Vibramycin^{R}-Konzentration: 155,95 µmol/l = 8o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 1o :1
Ergebnis: Verlauf von A_o: leicht abfallend während des gesamten Versuches
Verlauf von A_1: weitgehend stabil
Verlauf von A_2: ganz geringfügig abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Application: nicht erkennbar

1) U_1 = 58o.89 ± 54.77 V_1 = -6.574 ± o.8o1
2) U_2 = 6.4o ± o.o6 V_2 = -18.193 ± o.9o9
3) U_3 = 1.85 ± o.oo V_3 = -3.119 ± o.123
4) U_4 = 6.33 ± o.1o V_4 = -4.214 ± o.387
5) U_5 = 6.45o6 V_5 = -2.3428 W = o.oo81 RV = o.o33



Versuch o4/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-9

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}-: Zyklus 1o-82

Vibramycin^{R}-Konzentration: 155,95 µmol/l = 8o mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 5 : 1

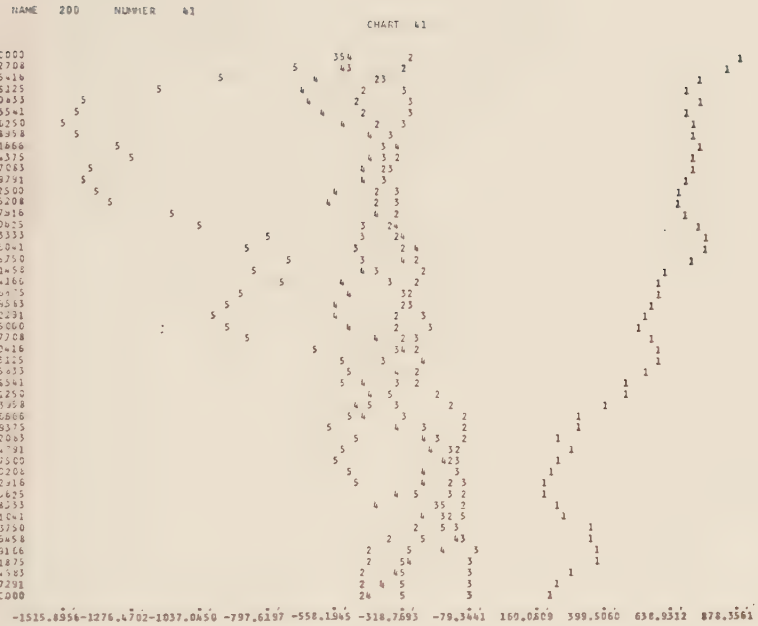
Ergebnis: Verlauf von A_o: weitgehend konstant, bis Zyklus 4o, dann leicht abfallend

Verlauf von A_1: weitgehend konstant bis Zyklus 6o, dann leicht abfallend

Verlauf von A_2: leicht abfallend

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

1) U_1 = 1196.76 ± 167.83 V_1 = -11.412 ± 1.952
2) U_2 = 7.26 ± o.59 V_2 = -21.494 ± 6.919
3) U_3 = 1.99 ± o.1o V_3 = - 3.536 ± 1.229
4) U_4 = 7.22 ± o.42 V_4 = - 4.934 ± 1.369
5) U_5 = 6.9o93 V_5 = 1.5744 $\bar{x}$ = - o.o462 RV = 2.743



Versuch 05/08

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-15

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^R:Zyklus 16-62

Vibramycin^R-Konzentration: 155,95 µmol/l = 80 mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 10 : 1

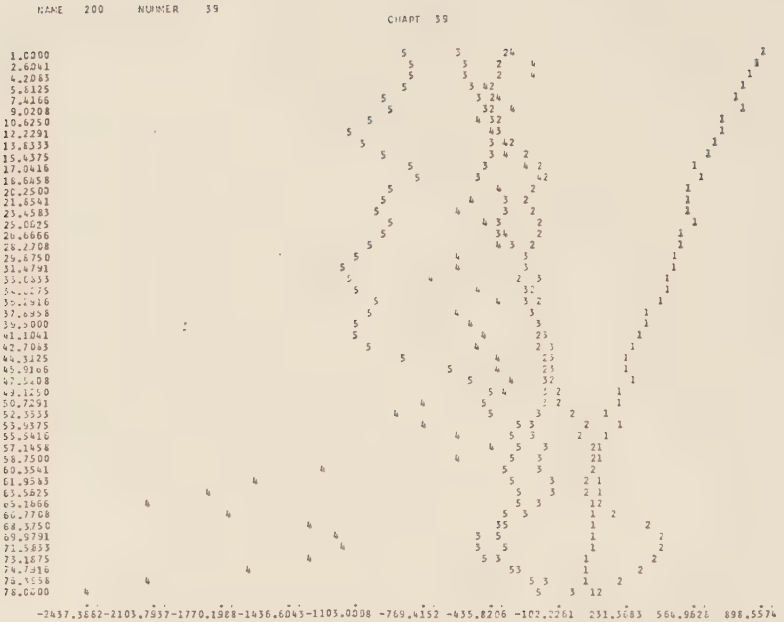
Ergebnis: Verlauf von A_0: abfallend ab Zyklus 22

Verlauf von A_1: leicht abfallend bis Zyklus 52, dann wieder ansteigend

Verlauf von A_2: bei schwankendem Verlauf leichter Abfall

Zusammenhang mit der Vibramycin^R-Applikation: Verlauf von A_0 deutet auf Pharmakawirkung hin.

1) U_1 = 930.90 ± 90.45 V_1 = -11.855 ± 1.311
2) U_2 = 6.96 ± 0.31 V_2 = -24.828 ± 4.536
3) U_3 = 1.94 ± 0.05 V_3 = - 4.085 ± 0.792
4) U_4 = 6.88 ± 0.23 V_4 = - 5.944 ± 0.883
5) U_5 = 6.8016 $^{-}V_5$ =-0.4224 W = -0.0330 RV = 1.488



Versuch 06/08

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-8

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 9-70

Vibramycin^{R}-Konzentration: 185,95 µmol/l = 100 mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 10 : 1

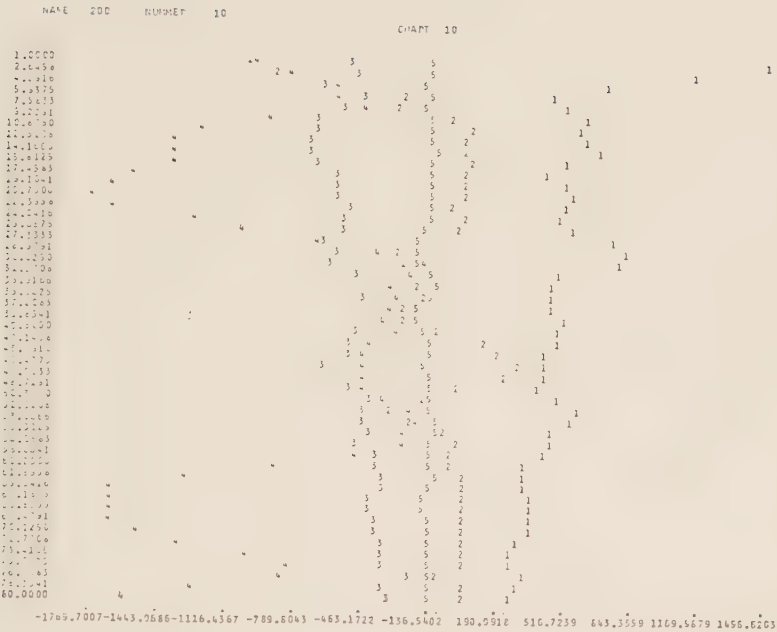
Ergebnis: Verlauf von A_0 : durchgehend leicht abfallend

Verlauf von A_1 : leicht abfallend bis Zyklus 62, dann wiederansteigend

Verlauf von A_2: leicht abfallend bis Zyklus 65, dann kurz ansteigend und wieder abfallend

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

1) U_1 = 956.31 ± 76.62 V_1 = -11.271 ± 0.961
2) U_1 = 7.08 ± 0.54 V_1 = -44.192 ± 6.359
3) U_2 = 1.88 ± 0.14 V_2 = - 8.695 ± 1.761
4) U_2 = 6.93 ± 0.39 V_2 = -10.110 ± 1.115
5) U_3 = 0.7174 V_3 = 0.122[illegible] V_3 = -0.0[illegible] 27 = 1.100



Versuch o7/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-7

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 8-8o

Vibramycin^{R}-Konzentration: 159.95 µmol/l = 8o mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 1o : 1

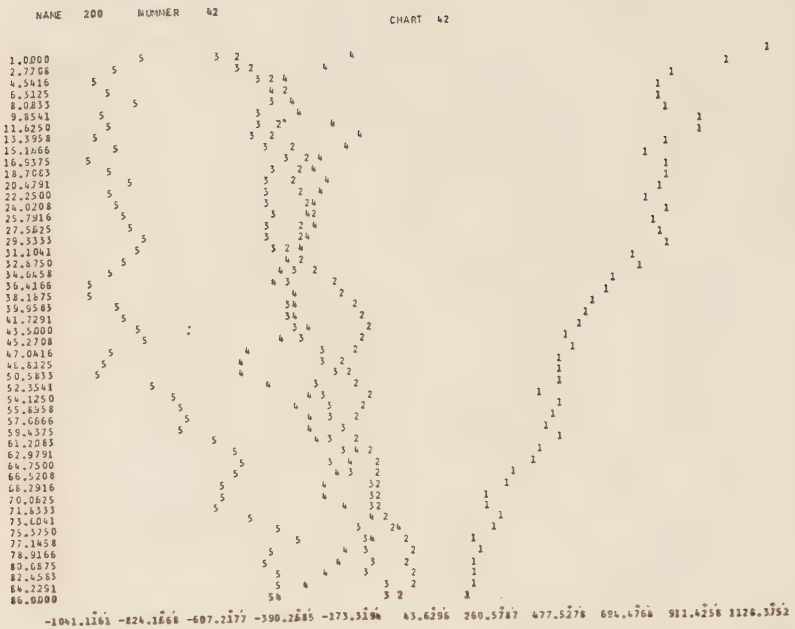
Ergebnis: Verlauf von A_o: anfangs abfallend durch Flüssigkeit in der Bulla, dann stabil zuletzt leicht abfallend

Verlauf von A_1: weitgehend stabil

Verlauf von A_2: weitgehend stabil

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

1) U_1 = 654.98 ± 31.2o V_1 = -4.5o5 ± o.352
2) U_2 = 6.53 ± o.o9 V_2 = -1o.256 ± 1.o5o
3) U_3 = 1.87 ± o.o1 V_3 = -1.692 ± o.184
4) U_4 = 6.47 ± o.o7 V_4 = -2.2o7 ± o.191
5) U_5 = 6.436o V_5 = -o.2652 W = -o.oo87 RV = o.1o5



Versuch o8/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus: 1-15

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 16-86

Vibramycin^{R}-Konzentration: 155,95 µmol/l = 8o mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 1o : 1

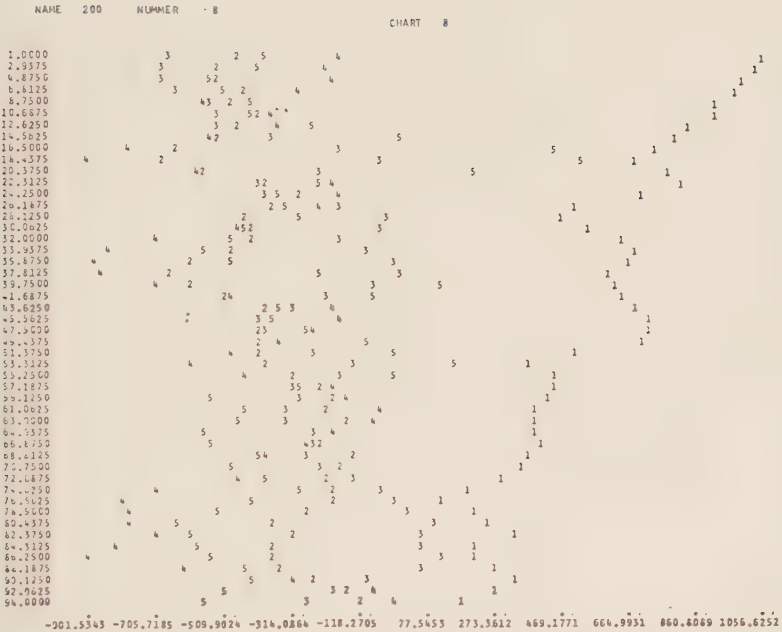
Ergebnis: Verlauf von A_o: zunächst konstant, dann deutlich abfallend

Verlauf von A_1: deutlich abfallend

Verlauf von A_2: deutlich abfallend

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: Abfall setzt verzögert nach Vibramycin-Zugabe ein.

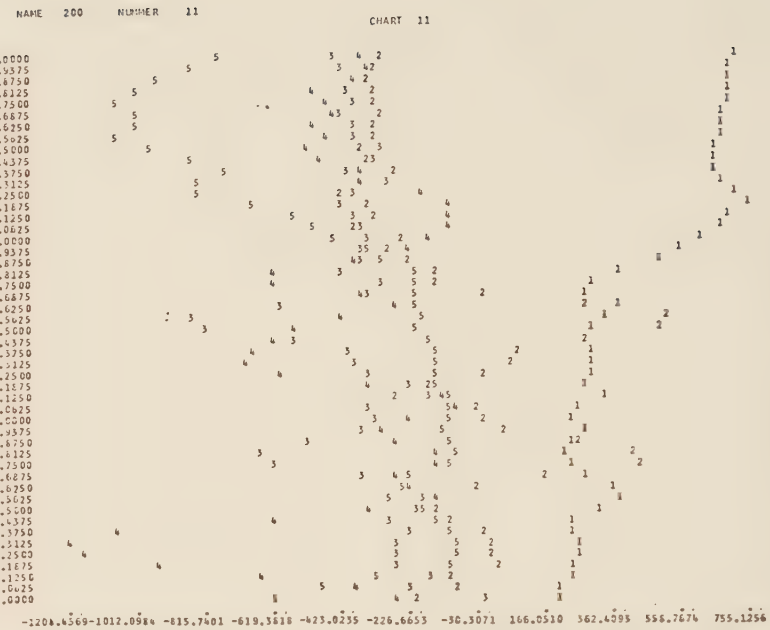
1) $U_1 = 784.51 \pm 88.41$ $V_1 = -7.281 \pm o.979$
2) $U_2 = 6.83 \pm o.3o$ $V_2 = -18.851 \pm 3.4o6$
3) $U_3^2 = 1.93 \pm o.o5$ $V_3^2 = -3.225 \pm o.634$
4) $U_3^4 = 6.74 \pm o.21$ $V_4^4 = -4.139 \pm o.572$
5) $U_5^4 = 6.5613$ $V_5 = o.1825^4$ $W = -o.o233$ $RV = o.348$



Versuch 09/08

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer--Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 4-94
Vibramycin^{R}-Konzentration: 155,95 µmol/l = 80 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 10 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: unruhig mit deutlichem Abfall
Verlauf von A_1: unruhig
Verlauf von A_2: unruhig
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.
Ursache ist wahrscheinlich inkonstante Fließgeschwindigkeit

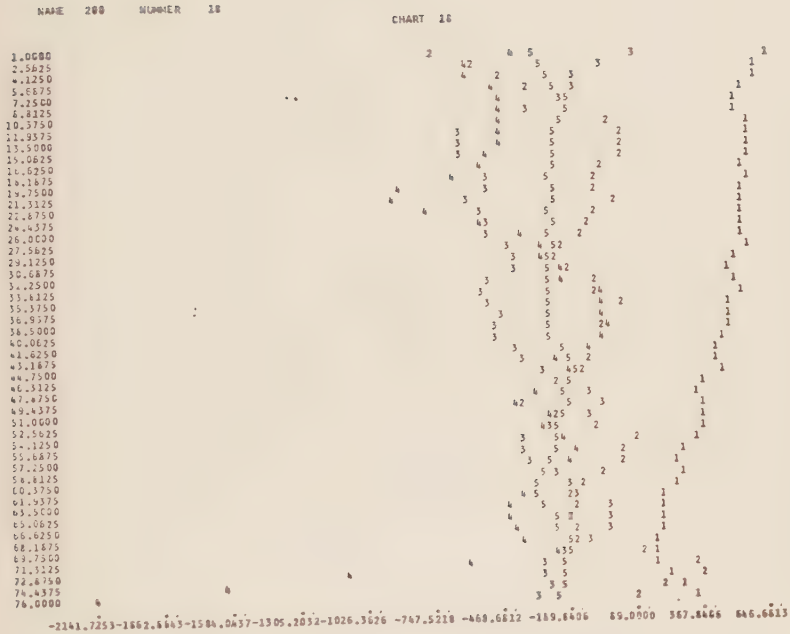
1) U_1 = 9506.54 ± 67.09 V_1 = - 7.858 ± 0.728
2) U_2 = 6.96 ± 0.06 V_2 = -14.959 ± 0.677
3) U_3 = 1.94 ± 0.00 V_3 = - 2.413 ± 0.108
4) U_4 = 6.86 ± 0.06 V_4 = - 3.102 ± 0.169
5) U_5 = 6.9909 V_5 = -1.5675 W = 0.0007 RV = 0.122



Versuch 1o/o8

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-24
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^R: Zyklus 25-94
Vibramycin^R-Konzentration: 155,95 µmol/l = 8o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 1o : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: zunächst stabil, ab Zyklus 25 abfallend
Verlauf von A_1: abfallend ab Zyklus 25
Verlauf von A_2: schwankend
Zusammenhang mit der Vibramycin^R-Applikation: Leistungsminderung bei Zugabe von Vibramycin erkennbar.

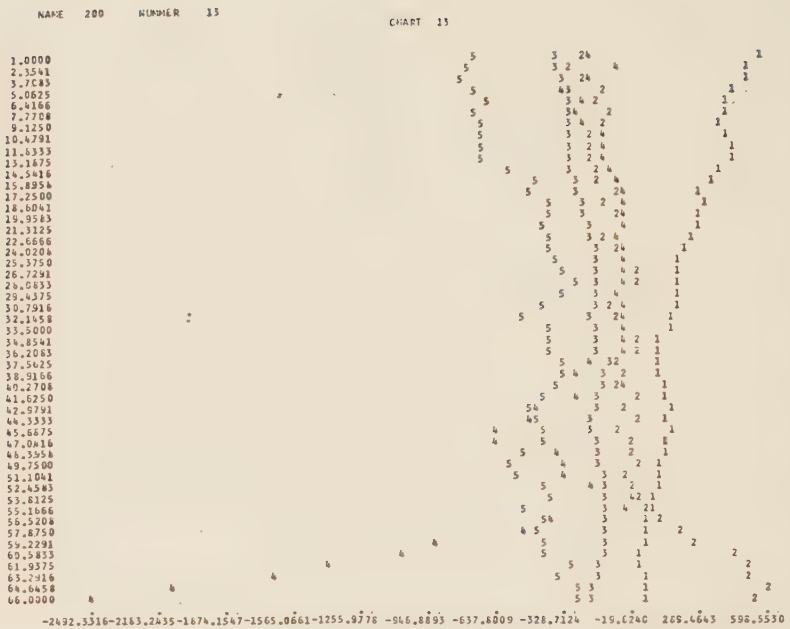
1) U_1 = 719.65 ± 92.85 V_1 = - 5.9o6 ± o.988
2) U_2 = 6.62 ± o.15 V_2 = -13.36o ± 1.598
3) U_3 = 1.89 ± o.o2 V_3 = - 2.214 ± o.248
4) U_4 = 6.55 ± o.16 V_4 = - 2.871 ± o.4o2
5) U_5 = 6.6748 V_5 = -1.7675 W = o.oo47 RV = o.623



Versuch o1/16

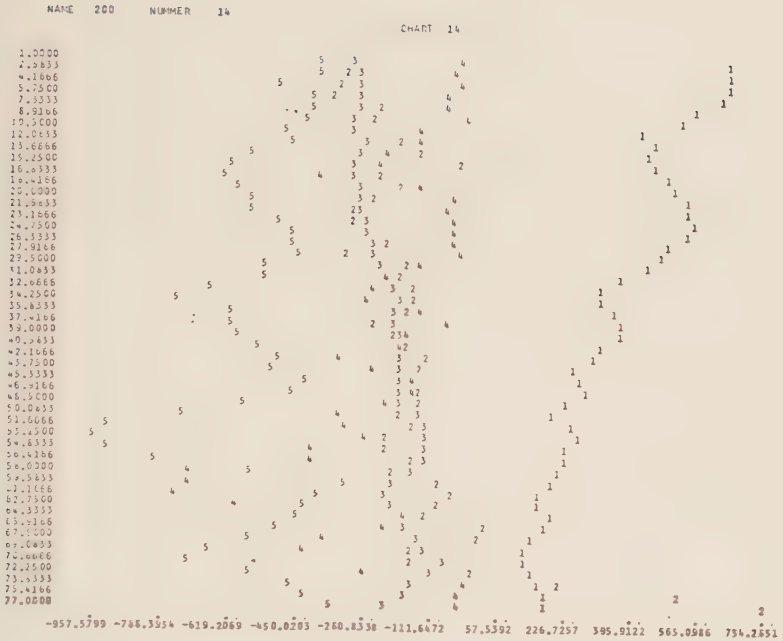
Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-6
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 7-76
Vibramycin^{R}-Konzentration: 311,89 µmol/l = 16o mg/L
Verhältnis zur Serumkonzentration: 21: 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

1) U_1 = 646.67 ± 58.87 V_1 = - 6.o89 ± o.824
2) U_2 = 6.57 ± o.25 V_2 = -17.o14 ± 3.621
3) U_3 = 1.88 ± o.o4 V_3 = - 2.932 ± o.665
4) U_4 = 6.5o ± o.19 V_4 = - 3.9o4 ± o.664
5) U_5 = 6.3315 V_5 = o.7391 W = -o.o329 RV = o.139



Versuch o2/16
Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-4
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 5-66
Vibramycin^{R}-Konzentration: 311,89 µmol/l = 160 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 21 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht, ab Zyklus 51 steil abfallend
Verlauf von A_2: weitgehend konstant
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

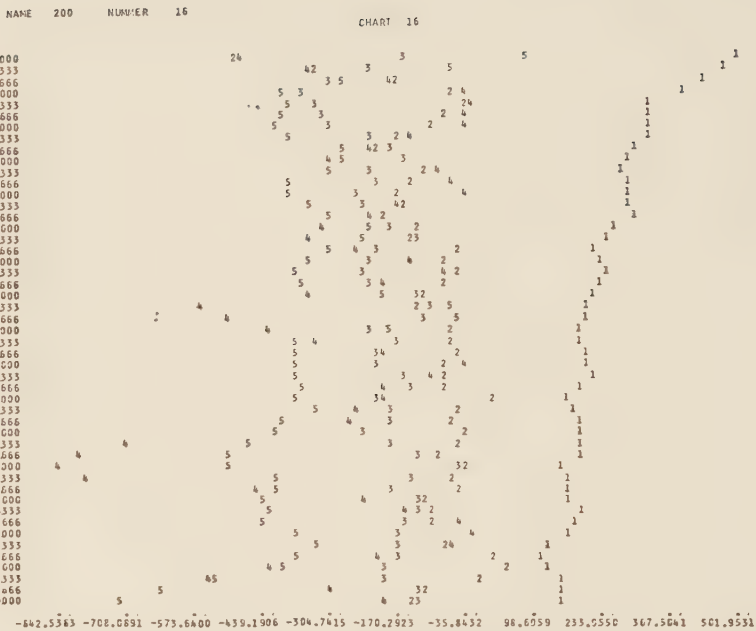
1) $U_1 = 499.57 \pm 52.00 \quad V_1 = -8.002 \pm 1.068$
2) $U_2 = 6.46 \pm 0.18 \quad V_2 = -41.982 \pm 3.728$
3) $U_3 = 1.88 \pm 0.05 \quad V_3 = -8.479 \pm 1.072$
4) $U_4 = 6.29 \pm 0.05 \quad V_4 = -9.842 \pm 0.290$
5) $U_5 = 6.2985 \quad V_5 = -2.2098 \quad W = -0.0311 \quad RV = 0.068$



Versuch 03/16

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-6
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 7-77
Vibramycin^{R}-Konzentration: 311,89 µmol/l = 160 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 21 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

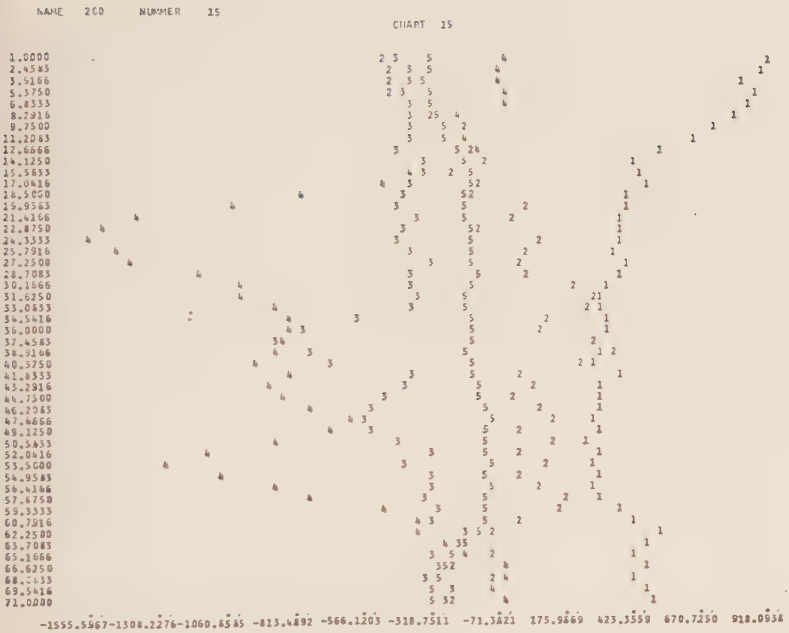
1) U_1 = 651.39 ± 7.06 V_1 = - 6.830 ± 0.854
2) U_2 = 6.58 ± 0.21 V_2 = -19.398 ± 2.670
3) U_3 = 1.88 ± 0.03 V_3 = - 3.354 ± 0.480
4) U_4 = 6.50 ± 0.17 V_4 = - 4.397 ± 0.518
5) U_5 = 6.5212 V_5 = -1.3529 W = -0.0076 RV = 1.273



Versuch 04/16

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-7
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R} :Zyklus 8-89
Vibramycin^{R}-Konzentration: 311,89 µmol/l = 160 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 21 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: leicht abfallend
Verlauf von A_1: Schwankungen bei insgesamt leichtem Abfall
Verlauf von A_2: schwankend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

1) U_1 = 340.73 ± 38.07 V_1 = - 2.303 ± 0.411
2) U_2 = 5.87 ± 0.13 V_2 = -10.007 ± 1.511
3) U_3 = 1.77 ± 0.02 V_3 = - 1.850 ± 0.272
4) U_4 = 5.80 ± 0.13 V_4 = - 2.101 ± 0.338
5) U_5 = 5.9105 V_5 = -1.2071 W = 0.0021 RV = 0.503



Versuch 05/16

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-6

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 7-71

Vibramycin^{R}-Konzentration: 311,89 µmol/l = 160 mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 21 : 1

Ergebnis: Verlauf von A_0: zunächst steil abfallend, dann konstant

Verlauf von A_1: zunächst steil abfallend, dann schwankend auf niedrigerem Niveau

Verlauf von A_2: schwankend

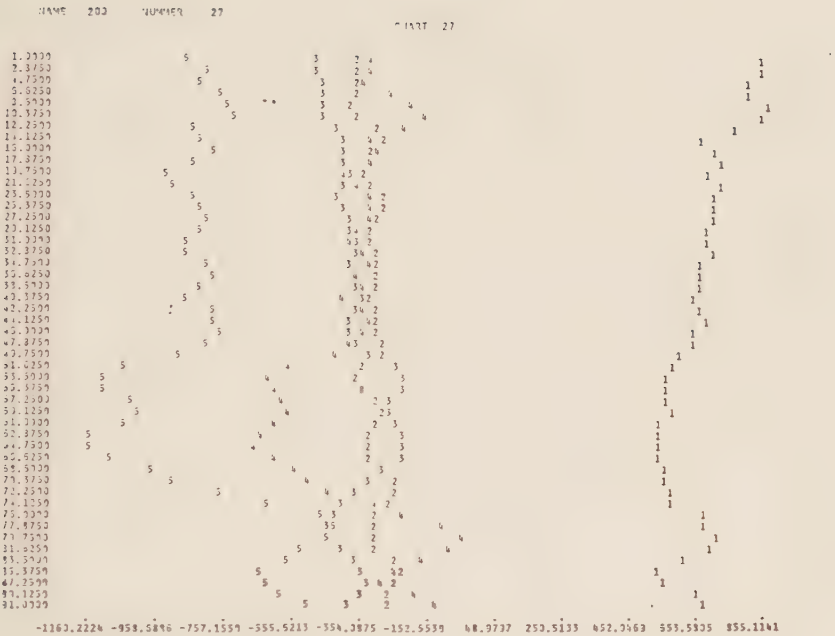
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

1) U_1 = 782.33 ± 206.59 V_1 = - 8.414 ± 3.923
2) U_2 = 6.62 ± 0.30 V_2 = -14.391 ± 5.737
3) U_3 = 1.89 ± 0.04 V_3 = - 2.275 ± 0.882
4) U_4 = 6.56 ± 0.72 V_4 = - 3.243 ± 1.565
5) U_5 = 6.8318 V_5 = -4.4252 W = 0.0493 RV = 0.325

Versuch o6/16

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-8
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 9-68
Vibramycin^{R}-Konzentration: 311,89 µmol/l = 16o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 21 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: leicht abfallend
Verlauf von A_1: zunächst ansteigend, dann abfallend auf Ausgangsniveau
Verlauf von A_2: zunächst ansteigend, dann abfallend auf Ausgangsniveau
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

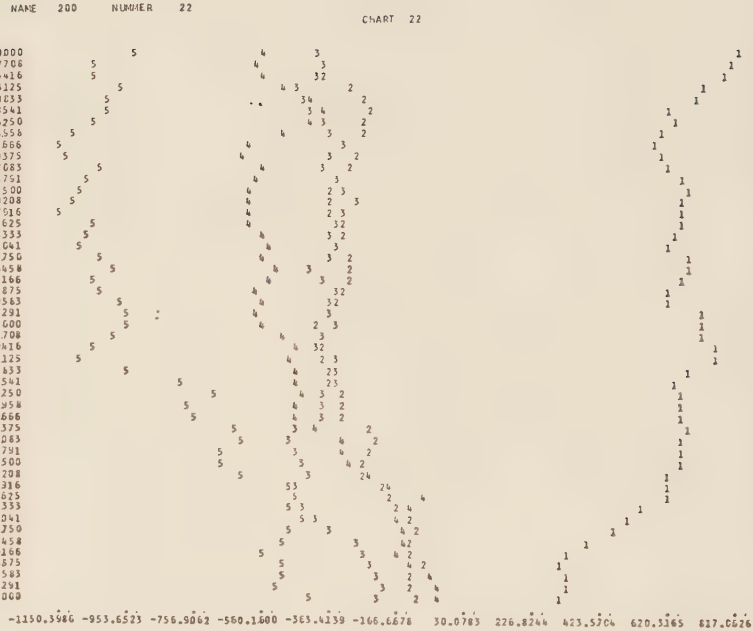
1) U_1 = 333.34 ± 34.17 V_1 = - 4.661 ± o.787
2) U_2 = 5.86 ± o.o5 V_2 = -23.o98 ± 1.165
3) U_3 = 1.77 ± o.oo V_3 = - 4.414 ± o.167
4) U_4 = 5.78 ± o.1o V_4 = - 5.569 ± o.624
5) U_5 = 5.894o V_5 = -2.6776 W = o.oo67 RV = o.o51



Versuch o1/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-4
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 5-91
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 32o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43: 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: zunächst leicht anstehend, dann flach abfallend
Verlauf von A_1: weitgehend konstant
Verlauf von A_2: leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

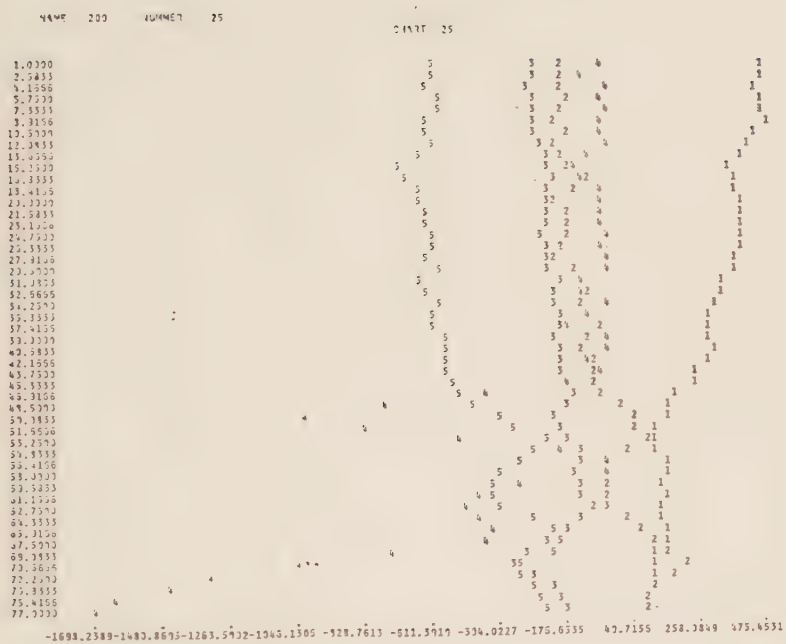
1) U_1 = 8o3.o1 ± 91.62 V_1 = - 2.569 ± 1.o85
2) U_2 = 6.68 ± o.13 V_2 = - 3.573 ± 1.6o5
3) U_3 = 1.9o ± o.o2 V_3 = - o.543 ± o.246
4) U_4 = 6.66 ± o.13 V_4 = - o.763 ± o.386
5) U_5 = 6.7556 V_5 = -1.o733 W = o.oo92 RV = o.277



Versuch o2/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-12
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}-: Zyklus 13-86
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 32o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: bis Zyklus 7o konstant, dann rasch abfallend
Verlauf von A_1: konstant bis Zyklus 64, dann deutlich abfallend
Verlauf von A_2: konstant bis Zyklus 7o, dann rasch abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

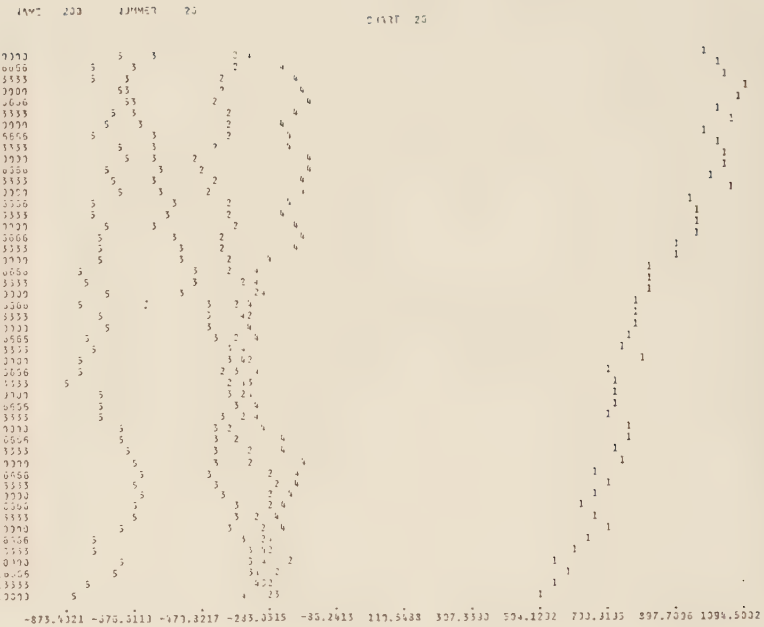
1) U_1 = 661.o4 ± 37.27 V_1 = -o.275 ± o.546
2) U_2 = 6.49 ± o.o5 V_2 = -o.437 ± o.845
3) U_3^2 = 1.87 ± o.oo V_3^2 = -o.o67 ± o.13o
4) U_3^4 = 6.49 ± o.o5 V_3^4 = -o.1o3 ± o.179
5) U_5^4 = 6.3957 V_5 = o.6638 W = o.oo85 RV = o.oo9



Versuch 03/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-8
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 9-77
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 320 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: geringfügig abfallend
Verlauf von A_1: geringfügig abfallend
Verlauf von A_2: geringfügig abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

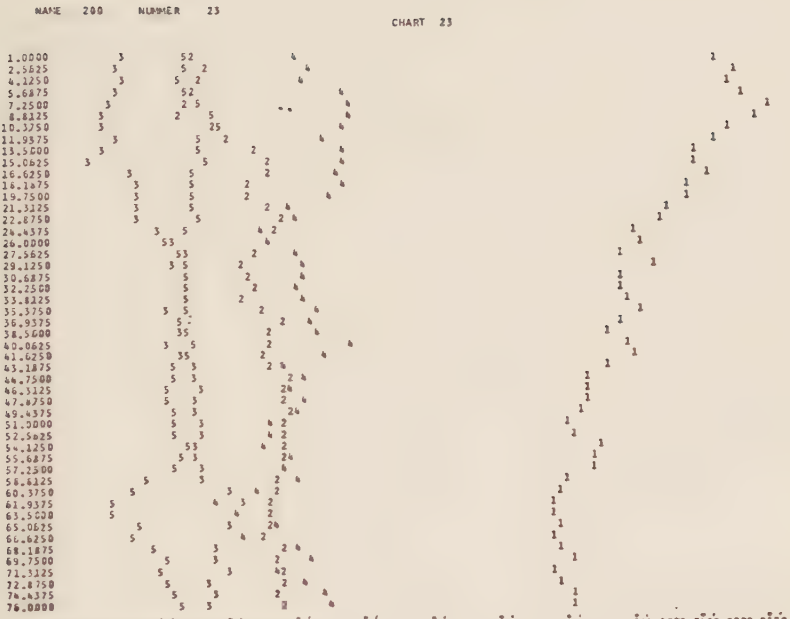
1) U_1 = 506,78 ± 62.33 V_1 = - 5.511 ± 0.777
2) U_2 = 6.37 ± 0.33 V_2 = -21.724 ± 4.200
3) U_3 = 1.86 ± 0.06 V_3 = - 3.998 ± 0.818
4) U_4 = 6.31 ± 0.23 V_4 = - 5.079 ± 0.714
5) U_5 = 6.1742 V_5 = -0.0539 W = -0.0291 RV = 0.736



Versuch 04/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-5
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 6-81
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 32omg/L
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43: 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: steig abfallend auf ca. 5o % der Ausgangsleistung
Verlauf von A_1: weitgehend konstant
Verlauf von A_2: leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

1) U_1 = 1111.01 ± 72.11 V_1 = -6.889 ± o.774
2) U_2 = 7.04 ± o.08 V_2 = -8.494 ± o.9oo
3) U_3 = 1.95 ± o.01 V_3 = -1.27o ± o.134
4) U_4 = 6.99 ± o.06 V_4 = -1.864 ± o.175
5) U_5 = 7.0128 V_5 = -o.6o38 W = -o.oo3o RV = o.19o



Versuch 05/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-9

Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 10-76

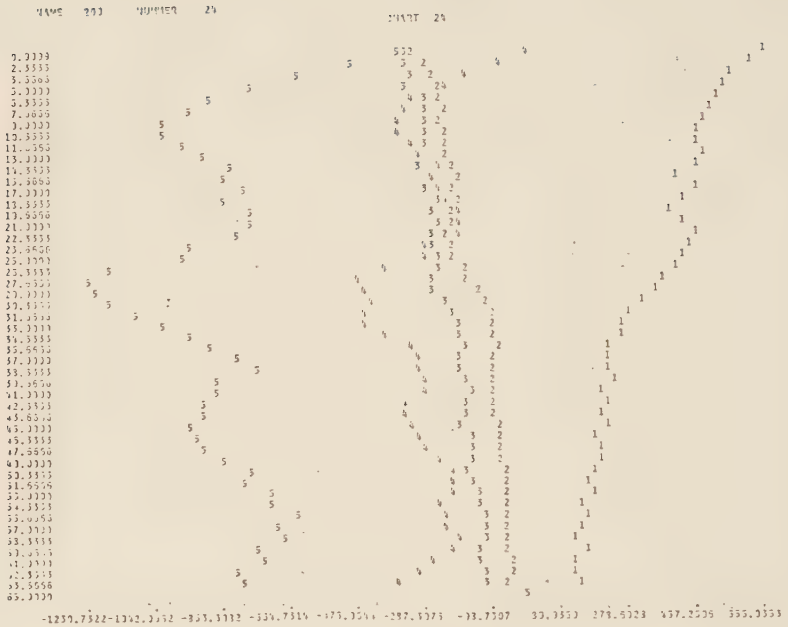
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 320 mg/l

Verhältnis zur Serumkonzentration: 43: 1

Ergebnis: Verlauf von A_0: leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: leicht abfallend

Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

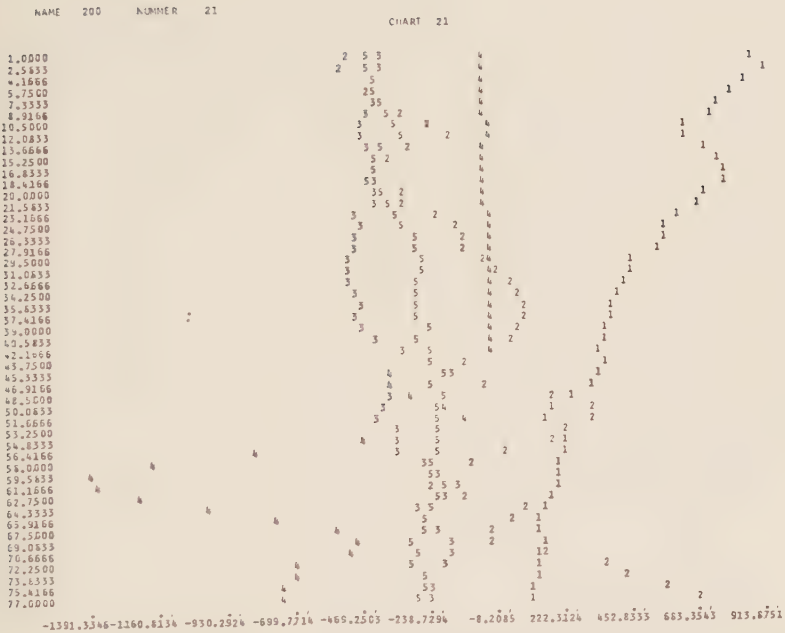
1) U_1 = 1414.54 ± 58.93 V_1 = -9.017 ± 0.706
2) U_2 = 7.27 ± 0.03 V_2 = -8.446 ± 0.442
3) U_3 = 1.98 ± 0.00 V_3 = -1.213 ± 0.059
4) U_4 = 7.23 ± 0.04 V_4 = -1.875 ± 0.136
5) U_5 = 7.2925 V_5 = -1.0287 W % 0.0024 RV = 0.037



Versuch o6/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}-: Zyklus 4-65
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 32o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43: 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

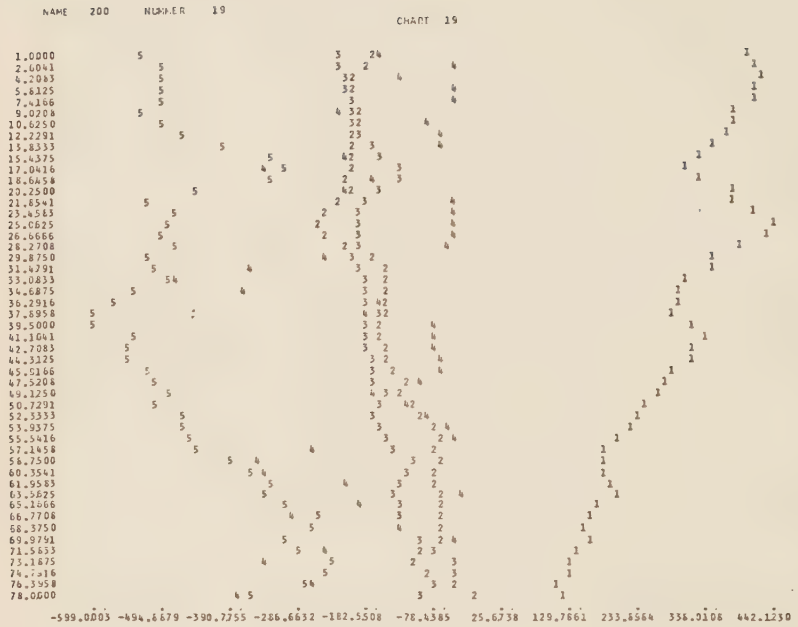
1) U_1 = 585.54 ± 34.32 V_1 = - 7.448 ± o.534
2) U_2 = 6.52 ± o.15 V_2 = -25.38o ± 2.375
3) U_3 = 1.88 ± o.o3 V_3 = - 4.547 ± o.48o
4) U_4 = 6.4o ± o.o9 V_4 = - 5.8o3 ± o.363
5) U_5 = 6.3825 V_5 = -1.146o W = o.o2o4 RV = o.255



Versuch o7/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-9
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 1o-77
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 32o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43: 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: ab Zyklus 18 deutlich abfallend
Verlauf von A_1: deutlich abfallend
Verlauf von A_2: zunächst konstant, ab Zyklus 56 abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: Leistungsminderung nach Zugabe von Vibramycin^{R}

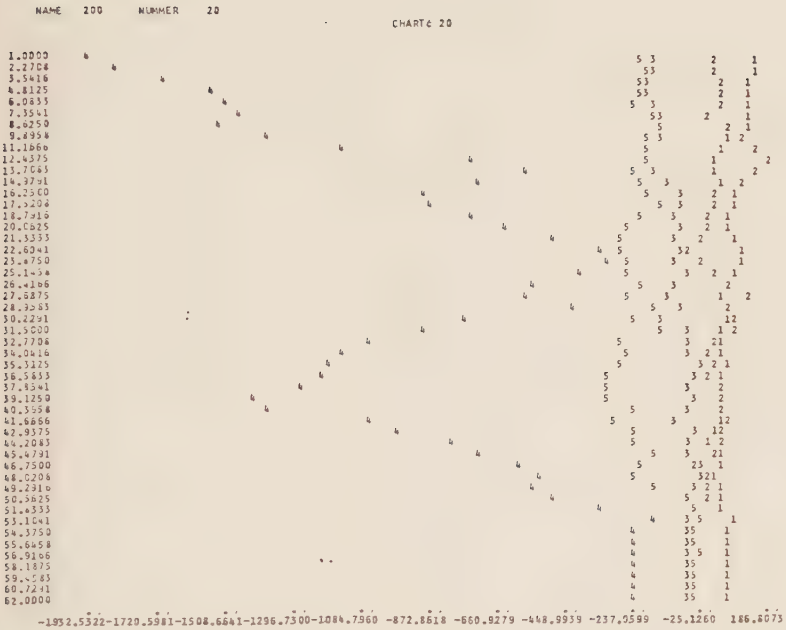
1) U_1 = 894.o5 ± 6o.37 V_1 = -1o.792 ± o.652
2) U_2 = 7.oo ± o.24 V_2 = -27.764 ± 2.618
3) U_3 = 1.95 ± o.o5 V_3 = - 4.81o ± o.56o
4) U_4 = 6.89 ± o.12 V_4 = - 6.281 ± o.316
5) U_5 = 6.8o84 V_5 = -o.9o62 W = -o.o24o RV = o.o48



Versuch o8/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nachZugabe von Vibramycin^{R}:Zyklus 4-78
Vibramycin^{R}-Konzentration: 623,78 µmol/l = 32o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: ab Zyklus 25 deutlich abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: Leistungsminderung tritt verzögert nach Vibramycin^{R}-Zugabe ein.

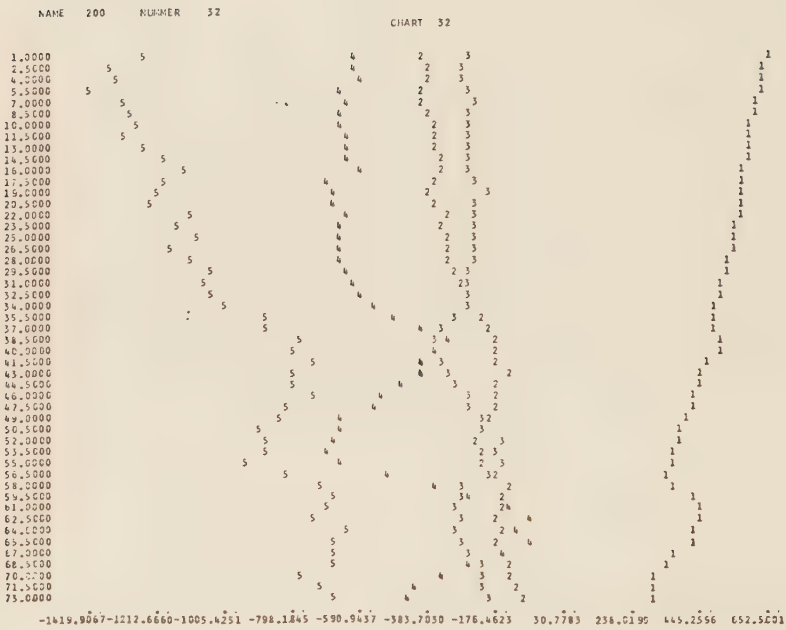
1) U_1 = 429.53 ± 39.21 V_1 = - 3.624 ± o.42o
2) U_2 = 6.14 ± o.23 V_2 = -14.18o ± 2.535
3) U_3 = 1.81 ± o.o4 V_3 = - 2.586 ± o.496
4) U_4 = 6.o9 ± o.17 V_4 = - 3.267 ± o.452
5) U_5 = 5.9676 V_5 = o.44o9 W = -o.o246 RV = o.o31



Versuch 09/32

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-9
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 10-62
Vibramycin R-Konzentration: 623,78 µmol/l = 320 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 43 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: weitgehend stabil
Verlauf von A_1: weitgehend stabil
Verlauf von A_2: weitgehend stabil
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

1) U_1 = 136.09 ± 34.09 V_1 = - 1.578 ± 0.619
2) U_2 = 4.91 ± 4.91 V_2 = -18.265 ± 9.574
3) U_3 = 1.59 ± 1.59 V_3 = - 4.155 ± 2.336
4) U_4 = 4.85 ± 0.51 V_4 = - 4.284 ± 2.382
5) U_4 = 5.0232 V_5 = - 3.2776 W = 0.0241 RV = 7.515

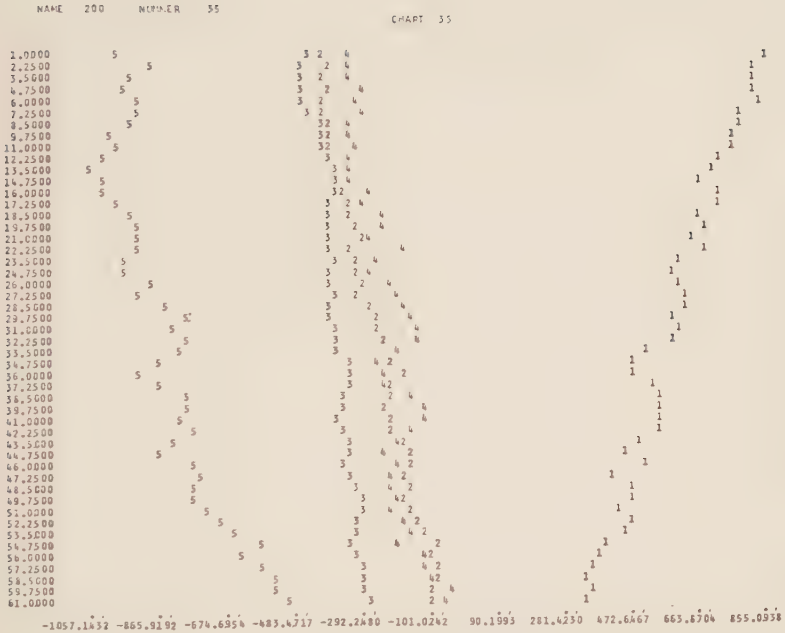


Versuch 01/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Rinser-Glukose-Lösung

Kontrollperfusion mit Rinser-Glukose-Lösung: Zyklus 1-5
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 6-73
Vibramycin^{R}-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 740 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 65 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: stetig leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: weitgehend konstant
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

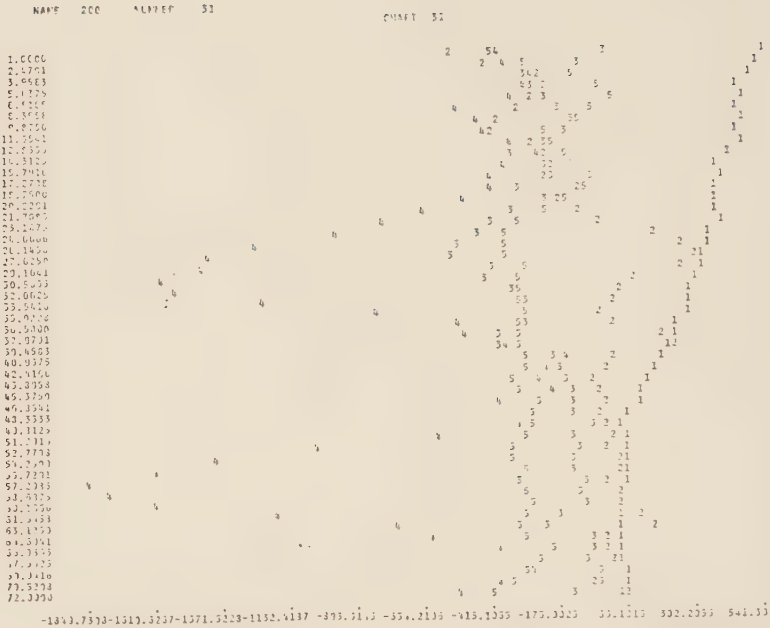
1) U_1 = 661.17 ± 21.98 V_1 = - 4.887 ± 0.287
2) U_2 = 6.53 ± 0.07 V_2 = -10.435 ± 0.949
3) U_3 = 1.87 ± 0.01 V_3 = - 1.702 ± 0.164
4) U_4 = 6.48 ± 0.03 V_4 = - 2.392 ± 0.118
5) U_5 = 6.4754 V_5 = -0.4888 W = -0.0078 RV = 0.033



Versuch o2/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-5
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 6-61
Vibramycin^{R}-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 64o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85:1
Ergebnis: Verlauf von A_o: stetig leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht abfallend
Verlauf von A_2: weitgehend konstant
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

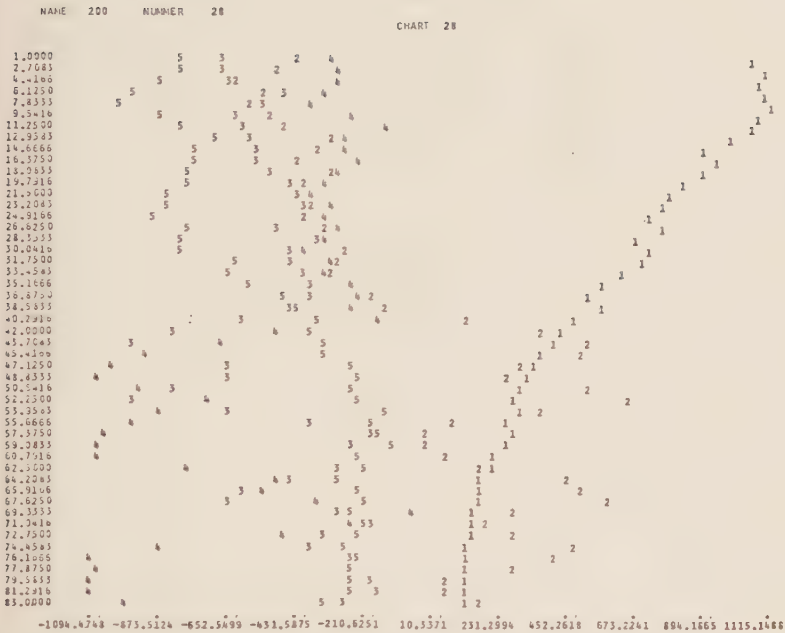
1) U_1 = 846.89 ± 38.26 V_1 = - 7.777 ± o.563
2) U_2 = 6.79 ± o.11 V_2 = -13.692 ± 1.o36
3) U_3 = 1.91 ± o.o1 V_3 = - 2.169 ± o.281
4) U_4 = 6.73 ± o.o8 V_4 = - 3.167 ± o.335
5) U_5 = 6.7273 V_5 = -o.6958 W = o.o1o3 RV = o.23o



Versuch o3/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-5
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 6-72
Vibramycin^{R}-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 64o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: leicht abfallend
Verlauf von A_1: unregelmäßig
Verlauf von A_2: unregelmäßig
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar

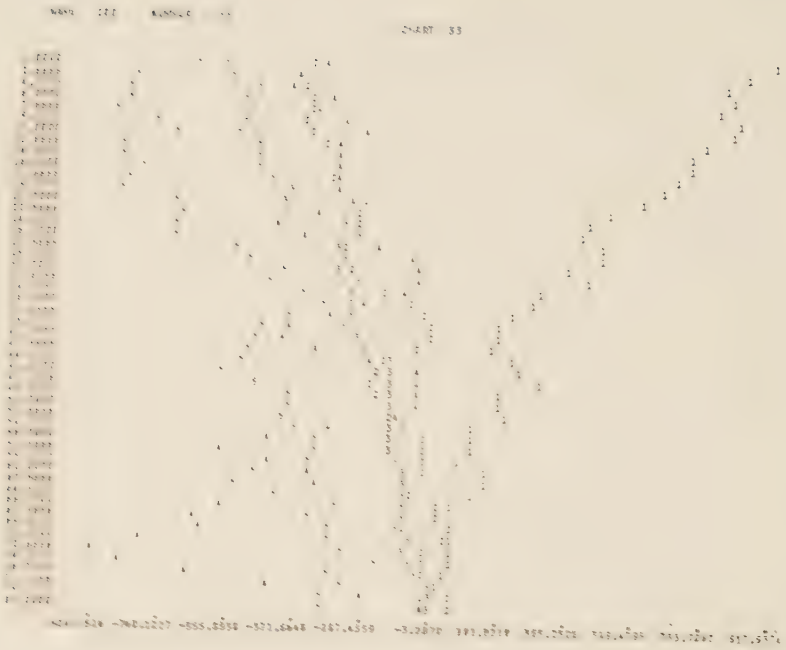
1) U_1 = 5o6.66 ± 45.21 V_1 = - 6.361 ± o.769
2) U_2 = 6.42 ± o.15 V_2 = -28.o26 ± 2.672
3) U_3 = 1.87 ± o.o3 V_3 = - 5.336 ± o.629
4) U_4 = 6.28 ± o.o7 V_3 = - 6.3o1 ± o.318
5) U_5 = 6.2948 V_5 = -1.6343^4 W = -o.o154 RV = o.269



Versuch 04/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-6
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 7-83
Vibramycin^{R}-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 640 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: ab Zyklus 7 steil abfallend
Verlauf von A_1: ausgeprägt schwankend
Verlauf von A_2: insgesamt leicht abfallend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: Leistungsminderung nach Zugabe von Vibramycin^{R}.

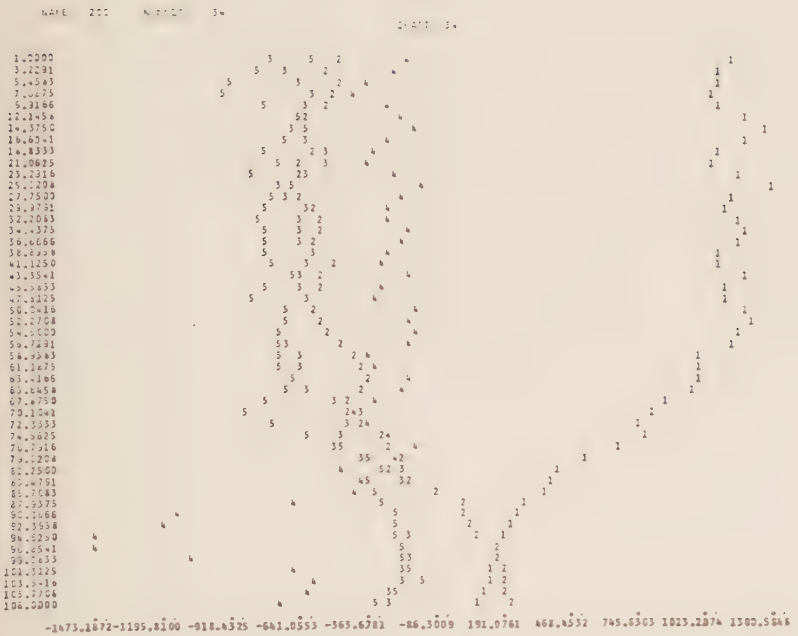
1) U_1 = 1038.93 ± 121.51 V_1 = -11.952 ± 1.263
2) U_2 = 7.14 ± 0.24 V_2 = -28.073 ± 2.560
3) U_3 = 1.97 ± 0.04 V_3 = - 4.812 ± 0.506
4) U_4 = 7.03 ± 0.14 V_3 = - 6.233 ± 0.345
5) U_5 = 7.0187 V_5 = -1.5647 ^{4}W = -0.0146 RV = 0.784



Versuch 65/64

Intrese Kleare Perfusion von Vibramycin®-dotierter
Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-9
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin®: Zyklus 10-81
Vibramycin®-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 840 mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: zunächst leicht, ab Zyklus 11 steil abfallend
Verlauf von A_1: deutlich abfallend
Verlauf von A_2: deutlich abfallend
Zusammenfassung: Bei der Vibramycin®-Applikation: starke Leistungsminderung nach Eintritt von Vibramycin.

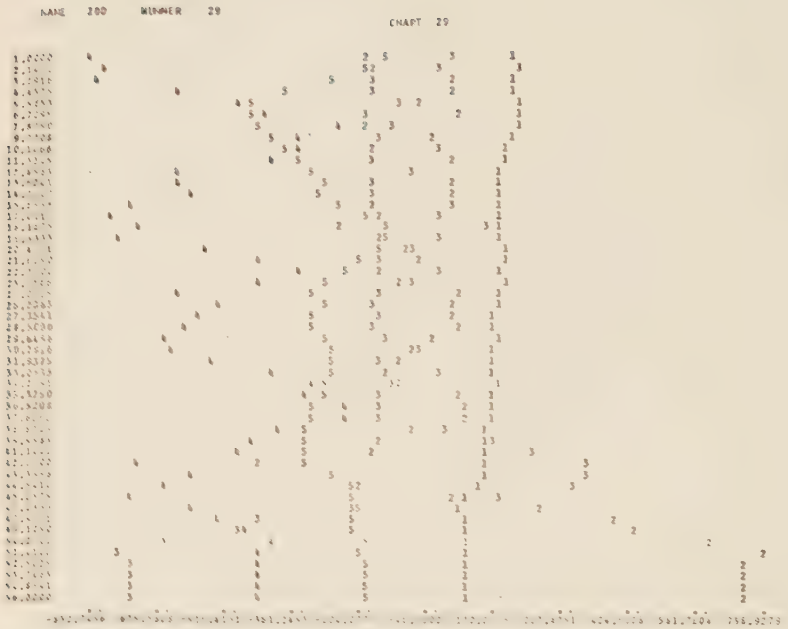
1) U_1 = [illegible] V_1 = -12.130 ± 1.588
2) U_2 = 7.14 ± 0.54 V_2 = -44.037 ± 8.017
3) U_3 = [illegible] V_3 = - 8.709 ± 2.172
4) U_4 = 7.01 ± 0.33 V_4 = -10.197 ± 1.202
5) U_5 = 6.8180 V_5 = -0.6794 W = -0.0495 RV = 0.111



Versuch o6/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^R-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-49
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^R: Zyklus 5o-1o8
Vibramycin^R-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 64o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85: 1
Ergebnis: Verlauf von A_o: ab Zyklus 65 steil abfallend
Verlauf von A_1: deutlich abfallend ab Zyklus 5o
Verlauf von A_2: deutlich abfallend ab Zyklus 65
Zusammenhang mit der Vibramycin^R-Applikation: Abfall steht in direktem Zusammenhang mit der Vibramycin-Zugabe.

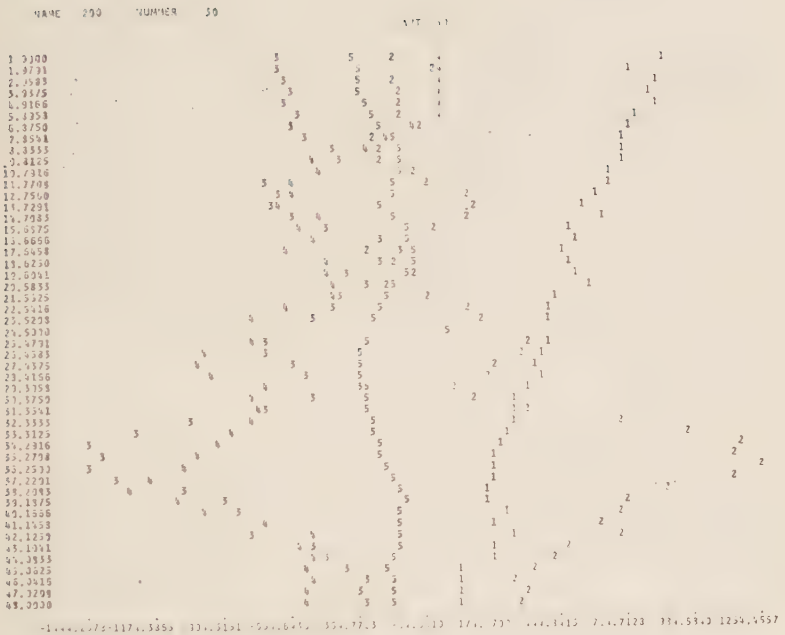
1) U_1 = 1o11.96 ± 317.68 V_1 = - 6.727 ± 3.236
2) U_1^2 = 7.1o ± o.84 V_2 = -14.773 ± 8.558
3) U_3^2 = 1.96 ± o.14 V_3^2 = - 2.48o ± 1.486
4) U_3^3 = 7.1o ± o.73 V_3^4 = - 3.392 ± 1.689
5) U_5^4 = 6.7591 V_5 = 2.5822^4 W = -o.o425 RV = o.178



Versuch o7/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-7
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 8-56
Vibramycin^{R}-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 64o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: kontinuierlich leicht abfallend
Verlauf von A_1: leicht schwankend bis Zyklus 36, dann kurz ansteigend und wieder steil abfallend
Verlauf von A_2: schwankend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: nicht erkennbar.

1) U_1 = 152.55 ± 19.19 V_1 = - 1.65o ± o.372
2) U_2 = 5.o9 ± o.31 V_2 = -18.1o8 ± 6.2oo
3) U_3^2 = 1.63 ± o.o7 V_3^2 = - 4.o81 ± 1.5o7
4) U^4 = 5.o5 ± o.27 V_4 = - 4.45o ± 1.365
5) U_5^4 = 4.927o V_5 = o.99o6 ^4W = - o.o494 RV = 1.593



Versuch o8/64

Intracochleare Perfusion von Vibramycin^{R}-dotierter Ringer-Glukose-Lösung
Kontrollperfusion mit Ringer-Glukose-Lösung: Zyklus 1-3
Testperfusion nach Zugabe von Vibramycin^{R}: Zyklus 4-48
Vibramycin^{R}-Konzentration: 1247,56 µmol/l = 64o mg/l
Verhältnis zur Serumkonzentration: 85 : 1
Ergebnis: Verlauf von A_0: stetig abfallend ab Zyklus 5
Verlauf von A_1: gering schwankend bis Zyklus 3o, dann steil ansteigend und wieder abfallend
Verlauf von A_2: ausgeprägt schwankend
Zusammenhang mit der Vibramycin^{R}-Applikation: Nach Zugabe von Vibramycin^{R} wird der Abfall von A_0 deutlich steiler.

1) U_1 = 56o.76 ± 5o.78 V_1 = - 3.976 ± o.626
2) U_2 = 6.35 ± o.o9 V_2 = -1o.178 ± 1.139
3) U_3 = 1.85 ± o.o1 V_3 = - 1.714 ± o.181
4) U_4 = 6.3o ± o.11 V_4 = - 2.182 ± o.333
5) U_5 = 6.4169 V_5 = -1.5194 W = o.oo56 RV = o.148

Zur Überprüfung der Konzentrationsabhängigkeit der Seite 32 definierten Parameter U, V und bei Funktion 5 auch W, wurde in allen Konzentrationsklassen der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Um zu sehen, ob sich diese der einzelnen Konzentrationsklassen dann signifikant von den Werten der vorhergehenden unterscheiden, werden die zum Vergleich notwendigen Prüfquotienten s_1^2/s_2^2 und d/s_{vd} errechnet und jeweils mit angegeben (vergleiche hierzu Geigy Seite 170/3 (81) mit Formeln 570 und 609a und Tabelle Seite 40 von 32 - 35). Ergibt der Tabellenwert auf der Basis von 5% Irrtumswahrscheinlichkeit einen Unterschied, so wird das mit ≠ gekennzeichnet, ergibt sich kein Unterschied, so wird der Wert mit = bezeichnet.

Funktion	Konz (mg/l)	N	U	s_1^2/s_2^2 d/s_{vd}
$A_o = U_1 + V_1$ t	4o	9	1299 ± 523	6,67 ≠ 2,87 ≠
	8o	1o	787 ± 2o2	1,23 = 2,42 ≠
	16o	6	542 ± 182	4,37 = -1,09 =
	32o	9	726 ± 391	1,65 = -o,11 =
	64o	8	745 ± 296	
$Log(A_o) = U_2 \cdot t + V_2$	4o	9	7,13 ± o,41	1,54 = 2,3 ≠
	8o	1o	6,74 ± o,33	1,19 = 2,38 ≠
	16o	6	6,32 ± o,36	3,67 = -o,55 =
	32o	9	6,49 ± o,69	1,o3 = -o,53 =
	64o	8	6,67 ± o,7o	
$Log(Log(A_o)) = U_3 + V_3$ t	4o	9	1,96 ± o,o5	
	8o	1o	1,91 ± o,o5	1 = 2,18 ≠
	16o	6	1,84 ± o,o5	1 = o,45 =
	32o	9	1,86 ± o,11	4,84 ≠ -o,41 =
	64o	8	1,9o ± o,12	1,19 = -o,71 =

Funktion	Konz (mg/l)	N	U	s_1^2/s_2^2 d/s_{vd}
$Log(A_o)=$	4o	9	7,09 ± o,43	
$U_4+V_4 \cdot t \cdot$	8o	1o	6,67 ± o,3o	2,o5 = 2,49 ≠
$\cdot Log\ (t)$	12o	6	6,23 ± o,35	1,36 = 2,67 ≠
	32o	9	6,43 ± o,69	3,89 = -o,65 =
	64o	8	6,58 ± o,68	1,o3 = -o,45 =
$Log(A_o)=U_5+$	4o	9	7,o7 ± o,42	
$V_5 t+W_5 t^2$	8o	1o	6,61 ± o,24	3,o6 = 2,97 ≠
	16o	6	6,29 ± o,36	2,25 = 2,15 ≠
	32o	9	6,42 ± o,67	3,46 = -o,43 =
	64o	8	6,45 ± o,65	1,o6 = -o,o9 =

Da die V-Parameter den Abfall von A_o (μV) pro Zyklus beschreiben, werden sie zur besseren Vergleichbarkeit zusätzlich mit der Dimension (μV/Minute) aufgelistet. Man beachte, daß die V-Parameter in der Regel dem Betrage nach negativ sind.

Konz(mg/l)	N	$-V_1$(μV/Zyklus)	$-V_1$(μV/Minute)	s_1^2/s_2^2	d/s_{vd}
4o	9	9,64 ± 7,34	17,65 ± 13,44	3,79 ≠	o,96 =
8o	1o	7,11 ± 3,77	13,o2 ± 6,9	2,76 =	o,63 =
16o	6	6,o3 ± 2,27	11,o4 ± 4,16	2,43 =	o,84 =
32o	9	5,3o ± 3,54	9,7o ± 6,48	2,o8 =	-1,6 =
64o	8	8,68 ± 5,1o	15,89 ± 9,34		
		$-V_2$	$-V_2$		
4o	9	12,7 ± 7,64	23,25 ± 13,99	2,34 =	-1,o3 =
8o	1o	17,42 ± 11,68	31,9o ± 21,39	1,o9 =	-o,6o =
16o	6	2o,98 ± 11,2o	38,42 ± 2o,51	1,34 =	1,24 =
32o	9	14,25 ± 9,68	26,o9 ± 17,72	3,45 =	-1,92 =
64o	8	27,51 ± 17,98	5o,37 ± 32,92		

Konz(Konz(mg/l)	N	$-V_3$ (µV/Zyklus)	$-V_3$ (µV/Minute)	s_1^2/s_2^2	d/s_{vd}
4o	9	1,97 ± 1,2o	3,61 ± 2,2o	3,67 =	-2,39 ≠
8o	1o	3,o2 ± 2,3o	5,53 ± 4,21	1,11 =	-o,71 =
16o	6	3,88 ± 2,42	7,1o ± 4,43	1,71 =	1,19 =
32o	9	2,57 ± 1,85	4,71 ± 3,39	3,68 =	-2,17 =
64o	8	5,15 ± 3,55	9,43 ± 6,5o		

		$-V_4$	$-V_4$		
4o	9	2,97 ± 1,85	5,44 ± 3,39	2,16 =	-o,89 =
8o	1o	3,93 ± 2,72	7,2o ± 4,98	1,o1 =	-o,65 =
16o	6	4,84 ± 2,7o	8,86 ± 4,94	2,22 =	-2,74 =
32o	9	3,25 ± 2,23	5,95 ± 4,o8	3,9[illegible] =	-1,92 =
64o	8	6,47 ± 4,45	11,85 ± 8,15		

		$+V_5$	$+V_5$		
4o	9	o,63 ± 1,62	1,15 ± 2,97		
8o	1o	o,35 ± 1,2o	o,64 ± 2,97	1,82 =	o,43 =
16o	6	1,85 ± 1,72	3,39 ± 3,15	2,o5 =	-2,o6 =
32o	9	o,77 ± 1,15	1,41 ± 2,11	2,24 =	1,47 =
64o	8	o,o2 ± 1,55	o,o4 ± 2,84	1,82 =	1,14 =

Konz (mg/l)	N		s_1^2/s_2^2	d/s_{vd}
4o	9	o,oo ± o,o2		
8o	1o	o,o1 ± o,o1	1 =	o =
16o	6	o,oo ± o,o3	2,25 =	7,25 ≠
32o	9	o,oo ± o,o1	9 =	o =
64o	8	o,o4 ± o,o4	16 =	-2,1[illegible] ≠

In jedem Fall charakterisiert U das Ausgangspotential. Bei zufälliger Wahl der Versuchstiere sollte damit U im wesentlichen konzentrationsunabhängig sein. "Im wesentlichen" deshalb, weil die empirischen Approximationsfunktionen den experimentellen Verlauf nicht exakt befriedigen und somit auch aus dem Kurvenverlauf auf den Wert bei t = 0 geschlossen wird.
Die V- und der W-Parameter beschreiben den Zeitverlauf des Potentials nach Inkubation der Cochlea mit der Prüfsubstanz, sie sollten damit im Fall einer Innenohrschädigung eine Konzentrationsabhängigkeit zeigen.

Beim Vergleich der Standardabweichung wie auch der Mittelwerte der U- und V-Parameter aus den einzelnen Konzentrationsklassen finden sich nur vereinzelt signifikante Unterschiede, wenn man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % als Limit zugrunde legt. Signifikante Abweichungen finden sich bevorzugt von der ersten zur zweiten und gelegentlich auch von der zweiten zur dritten Konzentrationsklasse. Dies bedeutet, daß bei niedriger Konzentration Abweichungen auftraten. Im allgemeinen können die Unterschiede nur von Klasse zu Klasse jedoch vernachlässigt werden.
Über den Vergleich der Klassenmittel hinaus wurde versucht, die Parameter mit der Konzentration zu korrelieren. Dazu eignet sich in erster Näherung eine Regression erster Art durch Auftragen von U bzw. V gegen die Konzentration: $U = A + B \cdot Konz$ bzw. $V = A + B \cdot Konz$. Durch Prüfen der Steigungen dieser Regressionsgeraden gegen Null auf der Basis der Studentverteilung (nach Geigy (81) S. 170/7 Abschn. 18c) unter Verwendung des Prüfquotienten b_{yx}/s_{byx} ergab sich bei einem Freiheitsgrad von generell 40 folgendes:

	A		$B\ 10^3$	Prüfquotient	P = 2 x		
U_1	960,0	-	4932,9	-1,705	0,1	-	0,05
U_2	6,8	-	4,56	-1,132	0,3	-	0,2
U_3	1,9	-	0,61	-0,943	0,4	-	0,3
U_4	6,75	-	5,06	-1,263	0,3	-	0,2
U_5	6,75	-	6,70	-1,771	0,1	-	0,05
V_1	- 7,45	-	1,71	-0,048	0,975	-	0,9
V_2	- 13,71	-	184,58	-2,160	0,05	-	0,025
V_3	- 2,27	-	39,99	-2,387	0,025	-	0,02
V_4	- 3,11	-	44,72	-2,176	0,05	-	0,025
V_5	- 0,90		108,08	1,031	0,04	-	0,3
W	- 0,00276	-	0,531	-2,444	0,02	-	0,01

Den errechneten Größen liegen wie üblich die Einzelwerte zugrunde. Nach diesem Verfahren zeigen alle U-Werte gegen die Konzentration aufgetragen keinen Gradienten, der sich sicher von Null unterscheidet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Feststellung eines Unterschiedes liegt mindestens über 5 %, in der Regel bei etwa 30 %. Die Startwerte der Cochleamikrophonpotentiale sind damit von der Vibramycin^R-Konzentration der Perfusionslösung, wie für größere Populationen zu erwarten, unabhängig.

Mit Ausnahme von V_1 und V_5 zeigen alle anderen Konzentrationsgradienten der V-Parameter jedoch einen signifikanten Unterschied gegen Null. Dasselbe gilt auch für W. Zur Kontrolle wurden die Regressionen, bei denen

ein Unterschied erkennbar war, unter Elimination der Werte höchster Konzentration nochmals durchgerechnet. Eine anschließende Prüfung der Steigung gegen Null für den Konzentrationsgradienten der V-Parameter ergab bei einem Freiheitsgrad von jetzt 32:

Parameter	A	B 10^3	Prüfquotient	P = 2 x	
V_3	-2,649	-8,99	-0,288	0,8	- 0,7
V_4	-3,683	1,539	0,0413	0,975	- 0,95
W	-0,1136	0,125	0,3408	0,8	- 0,7

Eine Konzentrationsabhängigkeit ist nicht mehr zu erkennen. Würde man eine solche unterstellen, müßte man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 80 % in Kauf nehmen.
Bis zu einer Konzentration von 320 mg/l ist damit keine konzentrationsabhängige Pharmakawirkung festzustellen. Erst ab Vibramycin^R-Konzentrationen von 640 mg/l µm ergeben sich Anzeichen für eine Schädigung des Innenohres.

VI. Diskussion der Ergebnisse

Ausgehend von der Arbeit von Noisser (66), der bei der Perfusion von Perilymphräumen der Meerschweinchen mit einer Lösung von Reverin^R in Ringer einen irreversiblen Abfall des Cochleamikrophonpotentials fand, wurde in der vorliegenden Arbeit die Nebenwirkung des verbreitet angewendeten Doxycyclin (Vibramycin^R) auf die Leistung des Innenohres mit verbesserter Methode untersucht.
Dabei konnte bis zu einer Konzentration von 320 mg/l ≙ 0,624 mmol/l Ringer keine konzentrationsabhängige Pharmakawirkung festgestellt werden. Erst bei einer Konzentration von 640 mg/l Ringer ≙ 1,248 mmol/l Ringer zeigen einige V-Parameter als mittlerer zeitlicher Abfall des Cochleamikrophonpotentials eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit der Pharmakawirkung. Da bei einer Erhöhung der Osmolarität um 1,25 mmosm/l ≙ 1 % noch nicht von einer hyperosmolaren Lösung

gesprochen werden kann, muß auch hier eine spezifische Wirkung wie bei Reverin^{R} angenommen werden. Allerdings zeigt der Vergleich mit dieser Substanz, daß Reverin^{R} bis an die Grenzen des osmolar zulässigen Bereichs dotiert wurde. Noisser testete Reverin^{R} in Konzentrationen von 26 mmol/l und 52 mmol/l Ringer, was dem 20fachen bzw. 41fachen der höchsten hier geprüften Doxycyclinkonzentration entspricht.

Bei hohen Konzentrationen wirkt Reverin^{R} leistungsmindernd auf das Innenohr, wobei man eine Hemmung der Atmungskette durch Komplexbildung von Erdalkaliionen und damit eine Störung von energieliefernden Prozessen in der Haarzelle oder der Striavaskularis annimmt. Für einen echten Vergleich mit Reverin^{R} müßte auch diese Substanz bei therapeutischer Dosierung geprüft werden.

Ein wichtiger Gesichtspunkt der Untersuchung war mit verbesserter Methode praxisnaher Konzentrationen von Doxycyclin zu überprüfen. Für Doxycyclin ergibt sich aus den vorliegenden Versuchen, daß Konzentrationen bis 320 mg/l, entsprechend etwa dem 43fachen der therapeutischen Serumkonzentration, keine merkbare Schädigung des Innenohres bewirken. Allerdings werden bei lokaler Applikation höhere Konzentrationen erreicht, bei denen eine Schädigung nicht mehr auszuschließen ist.

VII. Zusammenfassung

a) Die Messung des Cochleamikrophonpotentials unter kontinuierlicher Perfusion der Cochlea mit pharmakodotierter Ringerlösung ist eine geeignete Methode, um die Toxizität von Pharmaka für das Innenohr zu prüfen. Dazu müssen die Versuchsbedingungen standardisiert werden und pharmakaunabhängige Störungen möglichst klein gehalten werden.

b) Doxycyclin (Vibramycin^{R}) ist ein verbreitet angewendetes Antibiotikum, das wegen seiner pharmakologischen Eigenschaft und seines Wirkungsspektrums auch für die HNO-Heilkunde interessant ist.

c) In 42 Tierversuchen wurde die Nebenwirkung von Doxycyclin auf das Innenohr durch Perfusion der Perilymphräume untersucht. Als Indikator diente das Cochleamikrophonpotential. Dabei wurden 5 Konzentrationsklassen gebildet.

40 mg/l $\hat{=}$ 5fache therapeutische Serumkonzentration
80 mg/l $\hat{=}$ 10fache therapeutische Serumkonzentration
160 mg/l $\hat{=}$ 21fache therapeutische Serumkonzentration
320 mg/l $\hat{=}$ 43fache therapeutische Serumkonzentration
640 mg/l $\hat{=}$ 85fache therapeutische Serumkonzentration

Für die begründbare Appximationsfunktion:
$U = A_o + A_1 + e^{B1 * p_{sl}} + A_2 + e^{B_2 * p_{sl}}$,
die den Schalldruck (p_{sl}) mit der Höhe des Cochleamikrophonpotentials (U) verknüpft, wurden die Parameter A und B errechnet und gegen die Zeit aufgetragen. Die Veränderung der besonders kritischen Größe A_o wurde auf eine Abhängigkeit von der Konzentration überprüft.

d) Für Konzentrationen bis 320 mg/l = 43fache therapeutische Konzentration konnte keine signifikante Wirkung auf das Cochleamikrophonpotential festgestellt werden. Bei einer weiteren Steigerung der Doxycyclinkonzentration konnte eine Wirkung auf das Cortiorgan nicht mehr ausgeschlossen werden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1 Andersson, Karl-Erik, Mardh, Per-Anders, Akerlund, Mats
Passage of Doxycycline into Extracellular Fluid.
Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 9, 7 - 11 (1976)

2 Andersson, Jugo, Alestig, Kjell
The Penetration of Doxycycline into CSF.
Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 9, 17 - 19 (1976)

3 Alestig, K., Lindberg, J.
Studies on the Absorption and Excretion of Minocyclin and a Comparison with Doxycyclin.
Infection 2 (3), 137 - 141 (1974)

4 Appel, G.B., Neu, H.C.
The nephrotoxicity of antimicrobial agents (second of three parts).
New England J. Med. 296, 722 (1977)

5 Arena, E., Nicosia, A.
Concentration and antibacterial activity of oxytetracycline and 6-methylene-oxytetracycline bound to bone tissue.
Antibiotica 2, 365 (1964)

6 Arima, K., Izaki, K.
Accumulation of oxytetracycline relevant to its bactericidal action in the cells of Escherichia coli.
Nature (Lond.) 200, 192 - 193 (1963)

7 Barnett, C.F.J.
Anaphylactoid reaction to orally administered tetracycline.
South. Med. J. 60, 963 (1967)

8 Barry, Arthur L., Draper, Deborah L., Wong, Margret K.
Aerobic and Anerobic Susceptibility Tests with three Tetracyclines.
Amer. J. Clin. Path. Vol. 70 No. 5, 821 - 825

9 Barza, Michael, Brown, Richard B., Shanks, Carolyn, Gamble, Charles, Weinstein, Louis
Relation Between Lipophilicity and Pharmacological Behaviour of Minocycline, Doxycycline, Tetracycline and Oxytetracycline in Dogs.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 713 - 720 (Dec 1975)

10 Berndt, H., Bergmann, K., Wagner, H., Gerhardt, H.D.
Die Wirkung methodischer Faktoren auf das Mikrophonpotential der Meerschweinchencochlea bei der perilymphatischen Perfusion.
Acta Otolaryngol. 79, 372 - 377 (1975)

11 Blanchard, P., Rudhardt, M. Fabre, J.
Behaviour of Doxycycline in the Tissues.
Chemotherapy 21 (Supp. 1), 8 - 18 (1975)

12 Bodner, E., Schenach, W.
Intravenöse Applikation von Doxycyclin in der Chirurgie.
Ärztl. Praxis, 24. Jg. 3197 - 3199 (1972)

13 Bogardus, Joseph B., Blackwood, Robert K.
Solubility of Doxycycline in Aqueous Solution.
J. Pharmaceut. Sci. 68 (2) (1979)

14 Boskovic, D.
Erfahrungen mit Vibramycin^{R} in der HNO-Heilkunde.
Ther. 7, 475 - 478 (1971)

15 Breuninger, H., Giebel, W., Haug, H.W.
Über das Eindringen von tympanal appliziertem Tetracyclin in das Innenohr des Meerschweinchens.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 216, 523 - 524 (1977)

16 Butler, Robert H., Konishi, Teruzo, Ferndez, César
Temperature coefficients of cochlear potentials.
Amer. J. Physiol. 199 (4) 688 - 692 (1960)

17 Chopra, I., Howe, T.G.B.
Bacterial Resistance to the Tetracyclines.
Microbial Rev. 707 - 724 (Dec. 1978)

18 Cikrit
Inaug.-Diss. Würzburg (1980)

19 Cohlan, S.Q., Bevelander, G., Tiamsic, T.
Growth inhibition of prematures receiving tetracycline. A clinical and laboratory investigation of tetracycline-induced bone fluorescence.
Amer. J. Dis. Child. 105, 453 (1963)

20 Crowson, T.D., Head, L.H., Ferrante, W.A.
Esophageal ulcers associated with tetracycline Therapy.
N.Y. St. J. Med. (1976)

21 De Leenheer, André P., Nelis, Hans J. C. F.
Doxycycline Determination in Human Serum and Urine by High-Performance Liquid Chromatography.
J. Pharmaceut. Sci. 68 (8) 999 - 1001 (1979)

22 Dhem, A., Piret, N., Fortunati, D.
Tetracyclines, Doxycycline and Calcified Tissues.
Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 9, 42 - 46 (1976)

23 Dimmling, Th., Vanderbeke, O.
Pharmakokinetik oral und intravenös verabreichbarer Tetracyclinpräparate.
Med. Klin. 70 Nr. 7, 279 - 285 (1975)

24 Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen S. 518
Herausgeber: J.R. Geigy AG, Basel (1960)

25 Dornbusch, Kathrine
The Detection of Doxycycline Activity in Human Bone.
Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 9, 47 - 53 (1976)

26 Drescher, Dennis G.
Der Temperatureinfluß auf cochleäre Microphonics während und nach der Beschallung.
J. acoust. Soc. Amer. 5, 401 - 407 (1973)

27 Düsel, W.
Beitrag zur Abschätzung von Ototoxizität durch Erfassung und Verrechnung von Mikrophonpotentialen der Cochlea unter Einsatz der elektronischen Datenverarbeitung - dargestellt am Beispiel des Calciumdobesilat.
Inaug.-Diss. Würzburg (1978)

28 Elser, K.
Untersuchungen über den Einfluß von Kanamycin und seinen Spaltprodukten, sowie 2,4-Dinitrophenol auf die Mikrophonpotentiale des Meerschweinchens.
Inaug. Diss. Würzburg (1972)

29 Eneroth, C.M., Lindberg, C., Wretlind, B.
Antibiotic Concentrations in Maxillary Sinus and in the Sinus Mucosa.
Chemotherapy 21 Suppl. 1, 1 - 7 (1975)

30 Fabre, J., Blanchard, P., Rudhardt, M.
Pharmacokinetics of Ampicillin, Cephalotin
and Doxycycline in Various Tissues of the Rat.
Chemotherapy 23, 129 - 141 (1977)

31 Fabre, J., Milek, E., Kalfopoulos, P., Mérier, G.
Die Kinetik der Tetracycline beim Menschen unter
besonderer Berücksichtigung von Doxycyclin.
Schweiz. med Wschr. 101, 193 - 598, 625 - 633 (1971)

32 Fabre, J., Pitton, J.S., Kunz, J.P. Rozbroj, S.,
Hungerbühler, R.M.
Verteilung und Ausscheidung von Doxycyclin beim Menschen.
Chemotherapia Vol. 11 (2) 73 - 85 (1966)

33 Firmenmitteilung
Pfizer GmbH Karlsruhe

34 Foglesong, M.A.
Stability of Cephalosporins in Horse Serum
Antimicrobiol. Agents Chemother. 11, 174 - 175 (1977)

35 Franklin, T.J.
Antibiotic transport in bacteria.
Crit. Rev. Microbiol. 2, 253 - 272 (1973)

36 Gartmann, J.
Coxycycline Concentrations in Lung Tissue, Bronchial
Wall, and Bronchial Secretions.
Chemotherapy 21 Suppl. 1, 19 - 26 (1975)

37 Gothoni, G. et alii
Iron-tetracycline interaction: effect of time interval
between the drugs.
Acta Med. Scand. 191, 409 (1972)

38 Hackl, H.
Vergleichende bakteriologische Resistenzbestimmungen mit Doxycyclin.
Med. Welt Nr. 46, 2538 - 2542

39 Hinton, Norman A.
Die Einwirkung oraler Gaben von Tetracyclin-HCl und Doxycyclin auf die Darmflora.
Curr. Ther. Res. 12, 341 - 352 (1970)

40 Hopkin, Buxter, D.A.
Anaphylaxis and tetracycline
Anaesthesia 33, 376 (1978)

41 Honrubia, V., Strelioff, D., Ward, P.D.
A quantitative study of cochlear potentials along the scala media of guinea pig.
J. acoust. Soc. Amer. 54, 600 (1973)

42 Jolly, Henry W., Sherman, Irvin I., Carpenter, Carlton L., Nesbitt, Lee T. Meek, Tom J.
Fixed Drug Eruptions to Tetracyclines.
Arch. derm. 114, 1484 - 1485 (1978)

43 Jochsberger, T., Cutie, A., Mills, J.
Differential Pulse Polarography of Tetracyclines: Determination of Complexing Tendencies of Tetracycline Analogs in the Presence of Cation.
J. Pharmaceut. Sci. 68 (8) 1061 - 1063

44 Jung, W.
Zur Abschätzung von Störeinflüssen auf die CM-Potentiale beim Meerschweinchen.
In: Jakobi, H., P. Lotz: Funktion und Therapie des Innenohres, 3. Int. Symp. in Halle (Saale)
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.
Zwanglose Schriftenreihe.
Hrsg. v. A. Herrmann, München, H. Jakob, Hallek.
Heft 23, Leipzig (1973)

45 Jung, W.
Zur pH-Abhängigkeit der Mikrophonpotentiale der Meerschweinchencochlea.
Arch. klin. exp. Ohr-, Nasen- und Kehlk. Heilk. 199, 474
(Kongreßbericht 1971)

46 Jung, W.
Cochlear function under the influence of salidiuretics and possible uraemic toximes.
Vortrag zum 9th Colloquium on Inner Ear Biology,
London (1972), persönliche Mitteilung

47 Jung, W.
Zur Resorptionskinetik der cochleären Perilymphe, gemessen mit Radionucliden nach minimaler Störung.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 206, 181 (1975)

48 Persönliche Mitteilung (1980)

49 Kadelbach, Adelheid
Cochlea-Mikrophonpotentiale als pharmakologischer Indikator.
Inaug.-Diss. Würzburg (1971)

50 Karma, P., Jokipii, L., Ojala, K., Jokipii, A.M.M.
Bacteriology of chronically discharging middle ear.
Acta Otolaryngol. 86, 110 - 114 (1978)

51 Kortüm, Gustav
Lehrbuch der Elektrochemie
Verlag Chemie GmbH, Weinheim-Bergstr. (1952)

52 Kutscher, A.H., et alii
Discolouration of deciduous teeth induced by
administration of tetracycline absorption.
Amer. J. Ostet Gynec. 96, 291 (1966)

53 J. Kusakari, I. Ise, T.H. Comegys, I. Thalmann,
R. Thalmann
Effect of Ethacrynic Acid Furosemide, and Quabain
upon the endolymphatic potential and upon high
energy Phosphates of the stria vascularis.
The Laryngoscope 88, 12 - 37 (1978)

54 Leezenberg, J.A., Wesseling, H., Kroon, A.M.
Possible Cytostatic Actions of Tetracyclines in the
Treatment of Tumors of Nasopharynx and Larynx.
Europ. J. Clin. Pharm. 16, 137 - 241 (1979)

55 Legler, F., Schwemmle, K.
Untersuchungen über Doxycyclin-Gewebespiegel beim
Menschen nach intravenöser Applikation.
Arzneimittelforschung 25 (12), 1965 - 1967 (1975)

56 Legouix, J.P., Moulonguet, M.
Modification des potentials cochléaires chez la
cobaye pendant l'anaesthésie à l'éthylurethane.
C.R. Soc. Biol. 151, 1847 (1957)

57 Little, P.J., Bailey, R.R.
Tetracyclines and renal failure.
New Zealand Med. J. 71, 183 (1970)

58 Liss, R.H. Norman, J.C.
Visualization of Doxycycline in Lung Tissue and
Sinus Secretions by Fluorescent Techniques.
Chemotherapy 21 Suppl. 1, 27 - 35 (1975)

59 Lumino, J.S.
Doxycyclin Hydrochlorid (Vibramycin^{R}) bei Oto-Thino-
Laryn-gologischen Infektionen
Chemotherapia 12, 101 - 106 (1967)

60 Machold, W.
Veränderung der Innenohrleistung des Meerschweinchens
unter lokaler Einwirkung der Pharmaka Lasix,
Baycaron und Binotal.
Inaug.-Diss. Würzburg (1974)

61 Maffioli, C., Segal, S., Renard, A., Diot, J., Segal, A.
Ulcéres oesophagiens à la doxycycline.
La nouvelle Presse Méd. 8 (15) 1264 (1979)

62 Marschang, A., Diezel, P.B., Klein, G.
Die Konzentration von Doxycyclin im Blutserum und
Bronchialsekret.
Praxis Pneumon. 32, 271 - 273 (1978)

63 Müller, J.
Die antibiotische Wirksamkeit von Doxycyclin,
Tetracyclin und Chloramphenicol im Agardiffusionstest.
Med. Klin. 65 (42) 1821 - 1825 (1970)

64 Murata, K., Takeda, T., Hitosi, I.
Cochlear microphonix in oxygen at high pressure.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 208, 77 - 88 (1974)

65 Neuvonen, P.J., Penttilä, O.
Interaction between doxycyclin and barbiturate.
Brit. Med. J. 1, 535 (1974)

66 Noisser, H.
Die Mikrophonpotentiale der Meerschweinchenschnecke bei Perfusion mit Lösungen von Lysolecithin, Monojodacetat und Reverin^{R}.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1972)

67 Oberkötter, E.
Untersuchung über den Einfluß von Dithioerythrit und Cetylpyridiniumchlorid auf das Mikrophonpotential der Meerschweinchencochlea.
Inaug.-Diss. Würzburg (1975)

68 Oberkötter, R.
Untersuchung über den Einfluß von Reparil und Diamox auf die Mikrophonpotentiale des Meerschweinchens.
Inaug.-Diss. Würzburg (1975)

69 Orr, Lynn, H., Rudisill, Elbert, Brodkin, Richard, Hamilton, Robert W.
Exacerbation of Renal Failure associated with Doxycycline.
Arch. Int. Med. 138 (5), 793 - 794 (1978)

70 Parish, Lawrence Charles, Witkowski, Joseph A.
Pulsating Fixed Drug Eruption Due to Tetracycline.
Acta derm.- vener. (Stockh.) 58 (1978)

71 Penttilä, O. et alii
Interaction between doxycycline and some antiepileptical drugs.
Brit. Med. J. 2, 470 (1974)

72 Pollen, R.H.
Anaphylactoid reaction to orally administered demethylchlortetracycline.
New Engl. J. Med. 271, 673 (1964)

73 Polz, E., Schmiedel, A.
Gewebespiegel bei oraler Tetracyclin-Medikation.
Münch. med. Wschr. 113. Jahrg. Nr. 49 (1658 - 1660)

74 Postulka, U.
Versuche zur Stabilisierung der Mikrophonpotentiale der Meerschweinchencochlea unter Perfusion des Perilymphraumes.
Inaug. Diss. Würzburg (1977)

75 Pulverer, G.
Doxycyclin - ein Breitbandantibiotikum der Tetracyclinreihe.
Med. Klin. 64 (22) 1033 - 1037 (1969)

76 Rauch, S.
Biochemie des Hörorgans
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)

77 Rolly, Heinrich, Fußgänger, Rudolf
Zur Wirkung der Tetracycline auf resistente Staphylokokken.
Dtsch. med. Wschr. 85 (40)

78 Ruhen, R.W., Tandon, M.K.
Comparative Effectivness Of Tetracycline, Minocycline And Doxycycline In Treatment Of Acute-On-Chronic Bronchitis.
Med. J. Austr. 1, 151 - 153 (1976)

79 Salminen, Lotta
Penetration of Ocular Compartments by Tetracyclines.
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 204, 201-207 (1977)

80 Chach von Wittenau, M.
Some pharmaceutical aspects of doxycycline metabolism in man.
Chemotherapy 13 (Suppl.), 41 - 50 (1968)

81 Schach von Wittenau, M., J.J. Beereboom, R.K. Blackwood, C.R. Stevens
6-Deoxytetracyclines, 3. Stereochemistry at C-6.
J. Amer. Chem. Soc. 84, 2645 (1962)

82 Schach von Wittenau, M., Delahunt, C.S.
The distribution of tetracyclines in tissues of dogs after repeated oral administration.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 152, 164 - 169 (1966)

83 Schach von Wittenau, M. Yeary, R.
The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 140, 258 (1963)

84 Schaller, K.F., Kulenkamp, D.
Einzeitbehandlung der akuten Gonorrhoe des Mannes mit Doxycyclin.
Fortschr. Med. 89 / 1407 - 1408 (1971)

85 Scheibe, F., Haupt, H., Haschke, U., Gerhardt, H.J., Lauterbach, H.
Zur Proteinkonzentration der Meerschweinchenperilymphe.
Acta Otolaryngol. 9, 51 (1975)

86 Schnieder, E.A.
Über die Entstehung des Schalltraumas.
In: Jakobi H., P. Lotz: Funktion und Therapie des Innenohres, 3. Int. Symp. in Halle (Saale) Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.
Zwanglose Schriftenreihe.
Hrsg. v. A. Herrmann, München, H. Jakob, Halle/S.
Heft 23, Leipzig (1973)

87 Schnieder, E.A.
A contribution to the physiology of the perilymph.
1. The origins of perilymph.
2. Cochlear and cerebral bloodflow.
Ann. Otol. (St. Louis) 33, 76, 247 (1974)

88 Schnieder, E.A.
Innenohr und Hirndurchblutung. Über die Wirkung gefäß-
erweiternder Mittel auf die cochleäre Durchblutung.
Laryng. Rhinol. 52, 186 (1973)

89 Schoog, M., Dimmling, Th., Winkler, E., Weih, H.
Humanpharmakologische Untersuchungen zur Verträg-
lichkeit von intravenös verabreichtem Doxycyclin.
Arzneimittelforschung 21, Heft 10 (1971)

90 Schoog, M., Winkler, E., Weih, E.
Klinische Studien mit spritzfertigem Doxycyclin.
Arzneimittelforschung 21, Heft 10 (1971)

91 Schultz, J.C. et alii
Fatal liver disease after intravenous administration
of tetracycline in high dosage.
New Engl. J. Med. 269, 999 (1963)

92 Siegel, David
Tetracyclines: New Look at Old Antibiotic.
N. Y. St. J. Med. Vol. 950 - 956 (1978)

93 Shozo, Miyazaki, Hitomi, Inoue, Tanekazu, Nadai
Effect of Antacids on the Dissolution Behaviour
of Tetracycline and Methacycline.
Chem. Pharm. Bull. (27) 2523 - 2527 (1979)

94 Stetsenko, O.N., Pobery, I.A., Lindner, D.P.
Effect Of Tetracycline Therapeutic Doses On Structure Of Rabbit Thymus.
Antibiotiki 23, 74 - 78 (1978)

95 Stewart, D.J.
Prevalence of tetracyclines in childrens' teeth.
A resurvey after five years.
Brit. Med. J. 320 (1973)

96 Tauberger, G., Schoog, M., Mehren, W., Mergler, G., Moussawi, M.
Investigations on Cirbulatory tolerance of Doxycycline (Vibravenous^{R}) and Rolitetracycline (Reverin^{R}) in waking minipigs.
Internat. Congr. Chemother. Plenum Press New York (2) 330 - 334 (1976)

97 R. Thalmann, I. Ise, B.A. Bohne, I. Thalmann
Actions of "loop" diuretics and mercurials upon the cochlea.
Acta Otolaryngol. 83, 221 - 232 (1977)

98 Thalmann, R., Miyoshi, T., Thalmann, I.
Einfluß der Ischämie auf die Energiereserven der Innenohrgewebe.
Laryngoscope 82, 2249 - 2272 (1972)

99 Walter, A.M., Heilmeyer, L.
Antibiotikafibel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

100 Wever, E.G., Bray, C.W.
Action currents in the auditory nerve in response to acoustic stimulation.
Proc. Natn. Acad. Sci. USA, 16, 334 - 350 (1930)

101 Weyman, J.
Tetracyclines and the teeth.
Practitioner 195, 661 (1965)

102 Whallay, P.J. , Adams, R.H., Combes, B.
Humanpharmakologische Untersuchungen zur Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Doxycyclin.
Arzneimittelforschung 21, Heft 10 (1971)

103 Winkler, E., Weih, H.
Ergebnisse von Basisuntersuchungen.
Med. Klin. 62 (33) 1257 - 1262 (1967)

104 Young, T.W., Hubbal, S.J.
R-factor mediated resistance to tetracycline in Escherichia coli K-12. A R-factor with a mutation to temperature sensitive tetracycline resistance.
Biochim. Biophys. Res. Commun. 70, 117 - 124 (1976)

An dieser Stelle danke ich sehr herzlich Herrn Professor Dr. W. Kley für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Professor Dr. I. Herrmann für die Übernahme des Korreferates.

Zu ganz besonderem Dank bin ich Herrn Dr. K. Schindler verpflichtet, der mit seinem unermüdlichen Einsatz und seine stete Hilfsbereitschaft am Gelingen dieser Arbeit beteiligt ist.

LEBENSLAUF

1950	am 4. März geboren in Burglengenfeld als Sohn des Formers Karl Feuerer und seiner Ehefrau Gerda Feuerer, geborene Rinas
1956	bis 1960 Besuch der Volksschule in Maxhütte-Haidhof
1960	Aufnahme in das Gymnasium Schwandorf
1969	am 28. Juni Abitur im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig
1969	im Wintersemester Beginn des Studiums der Medizin
1975	am 25. Juli Staatsexamen
1976	Approbation als Arzt am 6. September
1.9.1975 - 30.August 1976	Med. Ass. in Tirschenreuth
1.9.1976 - 30.9.76	Assistenzarzt in Tirschenreuth
1.10.76 - 30.3.77 und	
1.7.78 - 30.3.79	Ass. Arzt der Chirurgie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg
1.4.77 - 30.6.78	Bundeswehr
1.4.79 - 31.12.80	Assistenzarzt für Innere Medizin
Seit 1.1.81	Niederlassung als prakt. Arzt in Gräfendorf
5.10.74	Heirat mit meiner Frau Dagmar geb. Geiger
4.3.75	Erste Tochter geboren
29.1.78	Zweite Tochter geboren

Verena Feuerer